

16. 4. 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日      2 0 0 3 年   4 月 1 8 日  
Date of Application:

REC'D 10 JUN 2004

出 願 番 号      特 願 2 0 0 3 - 1 1 4 0 7 1  
Application Number:  
[ST. 10/C] :      [J P 2 0 0 3 - 1 1 4 0 7 1]

WIPO      PCT

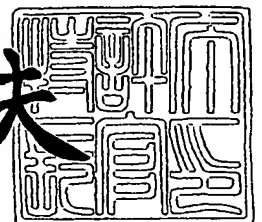
出 願 人  
Applicant(s):      協和醗酵工業株式会社  
                         富士写真フイルム株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年   5 月 2 7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 A31266M

【提出日】 平成15年 4月18日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/433

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 村形 力

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 山下 順範

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 中井 龍一郎

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 赤坂 一人

【特許出願人】

【識別番号】 000001029

【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 000005201

【氏名又は名称】 富士写真フイルム株式会社

【代理人】

【識別番号】 110000109

【氏名又は名称】 特許業務法人特許事務所サイクス

【代表者】 今村 正純

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 170347

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0205141

【プルーフの要否】 要

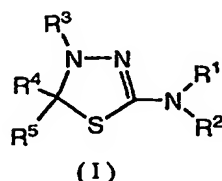
【書類名】 明細書

【発明の名称】 M期キネシン阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



<式中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

R<sup>2</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、  
 -C(=W)R<sup>6</sup> [式中、Wは酸素原子または硫黄原子を表し、R<sup>6</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、  
 -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> (式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、またはR<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、  
 -OR<sup>9</sup> (式中、R<sup>9</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または-



SR<sup>10</sup> (式中、R<sup>10</sup>は前記のR<sup>9</sup>と同義である)を表す]、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> {式中、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または-C(=O)R<sup>13</sup> [式中、R<sup>13</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、-NR<sup>7A</sup>R<sup>8A</sup> (式中、R<sup>7A</sup>およびR<sup>8A</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、またはR<sup>7A</sup>とR<sup>8A</sup>が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、-OR<sup>9A</sup> (式中、R<sup>9A</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または-SR<sup>10A</sup> (式中、R<sup>10A</sup>は前記のR<sup>9A</sup>と同義である)を表す]を表す} または-SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> (式中、R<sup>14</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表すか、またはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

R<sup>5</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、またはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が一緒になって-(CR<sup>15A</sup>R<sup>15B</sup>)<sub>m1</sub>-Q-(CR<sup>15C</sup>R<sup>15D</sup>)<sub>m2</sub>- {式中、Qは単結合、置換もしくは非置換のフェニレンまたはシクロアルキレンを表し、m<sub>1</sub>およびm<sub>2</sub>は同一または異なって0~4の整数を表すが、m<sub>1</sub>とm<sub>2</sub>は同時に0とはならず、R<sup>15A</sup>、R<sup>15B</sup>、R<sup>15C</sup>およびR<sup>15D</sup>は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、

置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-OR^{16}$  [式中、 $R^{16}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-CONR^{7B}R^{8B}$  (式中、 $R^{7B}$ および $R^{8B}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、 $-SO_2NR^{7C}R^{8C}$  (式中、 $R^{7C}$ および $R^{8C}$ はそれぞれ前記の $R^{7B}$ および $R^{8B}$ と同義である) または $-COR^{17}$  (式中、 $R^{17}$ は前記の $R^{7B}$ と同義である) を表す]、 $-NR^{18}R^{19}$  [式中、 $R^{18}$ および $R^{19}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-COR^{20}$  (式中、 $R^{20}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノを表す) または $-SO_2R^{21}$  (式中、 $R^{21}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す] または $-CO_2R^{22}$  (式中、 $R^{22}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表すか、または $R^{15A}$ と $R^{15B}$ または $R^{15C}$ と $R^{15D}$ が一緒になって酸素原子を表し、 $m_1$ または $m_2$ が2以上の整数であるとき、それぞれの $R^{15A}$ 、 $R^{15B}$ 、 $R^{15C}$ および $R^{15D}$ は同一でも異なっていてよく、隣接するふたつの炭素原子に結合する $R^{15A}$ 、 $R^{15B}$ 、 $R^{15C}$ および $R^{15D}$ はそれぞれ一

緒になって結合を形成してもよい} を表し、

R<sup>3</sup>は水素原子または-C(=W<sup>A</sup>)R<sup>6A</sup> (式中、W<sup>A</sup>およびR<sup>6A</sup>はそれぞれ前記のWおよびR<sup>6</sup>と同義である) を表す>で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンイージーファイブ (Eg5) 阻害剤。

【請求項2】 R<sup>4</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であり、R<sup>5</sup>が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であるか、またはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が一緒になって-(CR<sup>15A</sup>R<sup>15B</sup>)<sub>m1</sub>-Q-(CR<sup>15C</sup>R<sup>15D</sup>)<sub>m2</sub>- (式中、Q、R<sup>15A</sup>、R<sup>15B</sup>、R<sup>15C</sup>、R<sup>15D</sup>、m1およびm2はそれぞれ前記と同義である) を表す請求項1記載のEg5阻害剤。

【請求項3】 R<sup>5</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである請求項1記載のEg5阻害剤。

【請求項4】 R<sup>5</sup>が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である請求項1または2記載のEg5阻害剤。

【請求項5】 R<sup>5</sup>が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のチエニルである請求項1または2記載のEg5阻害剤。

【請求項6】 R<sup>4</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項1~5のいずれかに記載のEg5阻害剤。

【請求項7】 R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が一緒になって-(CR<sup>15A</sup>R<sup>15B</sup>)<sub>m1</sub>-Q-(CR<sup>15C</sup>R<sup>15D</sup>)<sub>m2</sub>- (式中、Q、R<sup>15A</sup>、R<sup>15B</sup>、R<sup>15C</sup>、R<sup>15D</sup>、m1およびm2はそれぞれ前記と同義である) を表す請求項1記載のEg5阻害剤。

【請求項8】 R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が一緒になって-(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>- (式中、Q、m1およびm2はそれぞれ前記と同義である) を表す請求項1記載のEg5阻害剤。

【請求項9】 Qが置換もしくは非置換のフェニレンである請求項7または8記載のEg5阻害剤。

【請求項 10】  $R^1$  が水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項 1～9 のいずれかに記載の Eg5 阻害剤。

【請求項 11】  $R^1$  が水素原子である請求項 1～9 のいずれかに記載の Eg5 阻害剤。

【請求項 12】  $R^2$  が  $-C(=W)R^6$  (式中、W および  $R^6$  はそれぞれ前記と同義である) である請求項 1～11 のいずれかに記載の Eg5 阻害剤。

【請求項 13】  $R^6$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである請求項 12 記載の Eg5 阻害剤。

【請求項 14】 W が酸素原子である請求項 12 または 13 記載の Eg5 阻害剤。

【請求項 15】  $R^1$  と  $R^2$  が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する請求項 1～9 のいずれかに記載の Eg5 阻害剤。

【請求項 16】  $R^3$  が  $-C(=W^A)R^{6A}$  (式中、 $W^A$  および  $R^{6A}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求項 1～15 のいずれかに記載の Eg5 阻害剤。

【請求項 17】  $R^{6A}$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである請求項 16 記載の Eg5 阻害剤。

【請求項 18】  $R^{6A}$  が低級アルキルである請求項 16 記載の Eg5 阻害剤。

【請求項 19】  $W^A$  が酸素原子である請求項 16～18 のいずれかに記載の Eg5 阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、細胞増殖に関わる疾患、例えば、再狭窄、心肥大、免疫疾患等に有効な、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する M 期キネシンイージーファイブ (Eg5) 阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

M 期キネシンは M 期紡錘体制御に関わる蛋白質であり、細胞周期の M 期進行におい

て必須の役割を担っている。これら蛋白質は、ATP加水分解により生じたエネルギーを利用して、微小管に沿って染色体を移動させる機能を有しており、一般に「分子モーター」と呼ばれる機能蛋白質の一群である。M期においては、紡錘体の伸長と維持および紡錘体極と呼ばれる構造体形成に深く関わっており、更に紡錘体微小管に沿った染色体の移動を通して、正しい細胞分裂の進行を制御している。

#### 【0003】

Eg5は、進化上保存されたサブファミリーを形成するM期キネシンの一つである。Eg5はホモ四量体の双極性分子であって、2本の同じ向きの微小管を架橋して+（プラス）端方向へ移動させ、逆平行に並んだ2本の微小管の間でスライディングを起こし、微小管の-（マイナス）端同士を遠ざけることで、紡錘体極を分離し、双極性の紡錘体構造の形成に関与することが知られている。このようなEg5の機能については、抗体導入実験や特異的阻害剤を用いたヒト細胞の解析から明らかにされている [セル (Cell)、83巻、1159頁 (1995年)、ジャーナル・オブ・セル・バイオロジー (J. Cell Bio.)、150巻、975頁 (2000年)、実験医学、17巻、439頁 (1999年)]。

#### 【0004】

ヒトEg5の遺伝子は1995年にクローニングされ、昆虫細胞を用いた全長のヒトEg5組換え蛋白質の発現とそれを利用した機能解析が報告されている [セル (Cell)、83巻、1159頁 (1995年)]。遺伝子はGenBank accession number: X85137, NM004523, U37426として公的データベースに登録されている。ヒトEg5と相同性が高いアフリカツメガエル由来のEg5を用いた解析 [プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、96巻、9106頁 (1999年)、バイオケミストリー (Biochemistry)、35巻、2365頁 (1996年)]と同様の手法を用い、大腸菌にて発現したヒトEg5のN末端部分を利用し、Eg5に関する生化学的解析および結晶構造解析が報告されている [ジャーナル・オブ・バイオリジカル・ケミストリー (J. Biological Chemistry)、276巻、25496頁 (2001年)、ケミストリー・バイオロジー (Chemistry & Biology)、9巻、989頁 (2002年)]

## 【0005】

以上のように、M期キネシンEg5は新規M期作用薬の標的分子として重要であり、その阻害剤は細胞増殖制御の異常が原因となる各種疾患（例えば、再狭窄、心肥大、関節炎、免疫疾患等）の治療剤として有望であると考えられる〔国際公開第01/98278号パンフレット、国際公開第02/056880号パンフレット、国際公開第02/057244号パンフレット、トレンズ・イン・セル・バイオロジー(Trends in Cell Biology)、12巻、585頁（2002年）〕。

## 【0006】

ヒトEg5酵素阻害活性を示す化合物としては、モナストロール (Monastrol)（非特許文献1参照）、キナゾリン誘導体（特許文献1参照）、フェナチアジン誘導体（特許文献2参照）、トリフェニルメタン誘導体（特許文献3参照）、ジヒドロピリミジン誘導体（特許文献4、5参照）等が報告されている。

## 【0007】

## 【特許文献1】

国際公開第01/98278号パンフレット

## 【特許文献2】

国際公開第02/057244号パンフレット

## 【特許文献3】

国際公開第02/056880号パンフレット

## 【特許文献4】

国際公開第02/079149号パンフレット

## 【特許文献5】

国際公開第02/079169号パンフレット

## 【非特許文献1】

「サイエンス(Science)」、1999年、第286巻、p. 971

## 【0008】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を

有効成分として含有するEg5阻害剤を提供することである。

【0009】

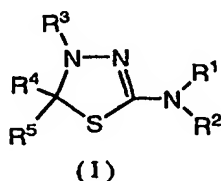
【課題を解決するための手段】

本発明は、以下の(1)～(19)に関する。

(1) 一般式(I)

【0010】

【化2】



【0011】

＜式中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

R<sup>2</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-C(=W)R^6$  [式中、Wは酸素原子または硫黄原子を表し、R<sup>6</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-NR^7R^8$  (式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、またはR<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、 $-OR^9$  (式中、R<sup>9</sup>は置換

もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または  $-SR^{10}$  (式中、 $R^{10}$ は前記の $R^9$ と同義である) を表す]、 $-NR^{11}R^{12}$  (式中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または $-C(=O)R^{13}$  [式中、 $R^{13}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-NR^{7A}R^{8A}$  (式中、 $R^{7A}$ および $R^{8A}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^{7A}$ と $R^{8A}$ が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、 $-OR^{9A}$  (式中、 $R^{9A}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または $-SR^{10A}$  (式中、 $R^{10A}$ は前記の $R^{9A}$ と同義である) を表す] または $-SO_2R^{14}$  (式中、 $R^{14}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表すか、または $R^1$ と $R^2$ が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

#### 【0012】

$R^5$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか



、または $R^4$ と $R^5$ が一緒になって $-(CR^{15A}R^{15B})_{m1}-Q-(CR^{15C}R^{15D})_{m2}-$  [式中、 $Q$ は単結合、置換もしくは非置換のフェニレンまたはシクロアルキレンを表し、 $m1$ および $m2$ は同一または異なって0~4の整数を表すが、 $m1$ と $m2$ は同時に0とはならず、 $R^{15A}$ 、 $R^{15B}$ 、 $R^{15C}$ および $R^{15D}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-OR^{16}$  [式中、 $R^{16}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-CONR^7R^8$  (式中、 $R^7$ および $R^8$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、 $-SO_2NR^7CR^8$  (式中、 $R^7C$ および $R^8C$ はそれぞれ前記の $R^7$ および $R^8$ と同義である) または $-COR^{17}$  (式中、 $R^{17}$ は前記の $R^7$ と同義である) を表す]、 $-NR^{18}R^{19}$  [式中、 $R^{18}$ および $R^{19}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-COR^{20}$  (式中、 $R^{20}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノを表す) または $-SO_2R^{21}$  (式中、 $R^{21}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す] または $-CO_2R^{22}$  (式中、 $R^{22}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール

または置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表すか、またはR<sup>15A</sup>とR<sup>15B</sup>またはR<sup>15C</sup>とR<sup>15D</sup>が一緒になって酸素原子を表し、m<sub>1</sub>またはm<sub>2</sub>が2以上の整数であるとき、それぞれのR<sup>15A</sup>、R<sup>15B</sup>、R<sup>15C</sup>およびR<sup>15D</sup>は同一でも異なってもよく、隣接するふたつの炭素原子に結合するR<sup>15A</sup>、R<sup>15B</sup>、R<sup>15C</sup>およびR<sup>15D</sup>はそれぞれ一緒になって結合を形成してもよい]を表し、

R<sup>3</sup>は水素原子または-C(=W<sup>A</sup>)R<sup>6A</sup> (式中、W<sup>A</sup>およびR<sup>6A</sup>はそれぞれ前記のWおよびR<sup>6</sup>と同義である)を表す>で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するEg5阻害剤。

#### 【0013】

(2) R<sup>4</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であり、R<sup>5</sup>が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であるか、またはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が一緒になって-(CR<sup>15A</sup>R<sup>15B</sup>)<sub>m1</sub>-Q-(CR<sup>15C</sup>R<sup>15D</sup>)<sub>m2</sub>- (式中、Q、R<sup>15A</sup>、R<sup>15B</sup>、R<sup>15C</sup>、R<sup>15D</sup>、m<sub>1</sub>およびm<sub>2</sub>はそれぞれ前記と同義である)を表す (1) 記載のEg5阻害剤。

(3) R<sup>5</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである (1) 記載のEg5阻害剤。

(4) R<sup>5</sup>が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である (1) または (2) 記載のEg5阻害剤。

#### 【0014】

(5) R<sup>5</sup>が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のチエニルである (1) または (2) 記載のEg5阻害剤。

(6) R<sup>4</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキルである (1) ~ (5) のいずれかに記載のEg5阻害剤。

(7) R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が一緒になって-(CR<sup>15A</sup>R<sup>15B</sup>)<sub>m1</sub>-Q-(CR<sup>15C</sup>R<sup>15D</sup>)<sub>m2</sub>- (式中、Q、R<sup>15A</sup>、R<sup>15B</sup>、R<sup>15C</sup>、R<sup>15D</sup>、m<sub>1</sub>およびm<sub>2</sub>はそれぞれ前記と同義である)を表す (1) 記載のEg5阻害剤。

(8)  $R^4$ と $R^5$ が一緒になって $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$  (式中、 $Q$ 、 $m1$ および $m2$ はそれぞれ前記と同義である)を表す(1)記載のEg5阻害剤。

(9)  $Q$ が置換もしくは非置換のフェニレンである(7)または(8)記載のEg5阻害剤。

#### 【0015】

(10)  $R^1$ が水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項(1)～(9)のいずれかに記載のEg5阻害剤。

(11)  $R^1$ が水素原子である(1)～(9)のいずれかに記載のEg5阻害剤。

(12)  $R^2$ が $-C(=W)R^6$  (式中、 $W$ および $R^6$ はそれぞれ前記と同義である)である(1)～(11)のいずれかに記載のEg5阻害剤。

(13)  $R^6$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである(12)記載のEg5阻害剤。

(14)  $W$ が酸素原子である(12)または(13)記載のEg5阻害剤。

#### 【0016】

(15)  $R^1$ と $R^2$ が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する(1)～(9)のいずれかに記載のEg5阻害剤。

(16)  $R^3$ が $-C(=W^A)R^{6A}$  (式中、 $W^A$ および $R^{6A}$ はそれぞれ前記と同義である)である(1)～(15)のいずれかに記載のEg5阻害剤。

(17)  $R^{6A}$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである(16)記載のEg5阻害剤。

(18)  $R^{6A}$ が低級アルキルである(16)記載のEg5阻害剤。

(19)  $W^A$ が酸素原子である(16)～(18)のいずれかに記載のEg5阻害剤。

#### 【0017】

##### 【発明の実施の形態】

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

化合物(I)の各基の定義において、

(i) 低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1~10のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等があげられる。ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい。

(ii) 低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2~8のアルケニル、具体的にはビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル等があげられる。

(iii) 低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2~8のアルキニル、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル等があげられる。

(iv) シクロアルキルとしては、例えば炭素数3~8のシクロアルキル、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

(v) アリール、アリールオキシおよびアリールアミノのアリール部分としては、例えばフェニル、ナフチル等があげられる。

#### 【0018】

(vi) 複素環基としては、例えば脂肪族複素環基、芳香族複素環基等があげられる。脂肪族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂肪族複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基等があげられ、具体的にはピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジノ、モルホリノ、オキサゾリニル、ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル等があげられる。芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む

縮環性芳香族複素環基等があげられ、具体的にはフリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピロリル、ピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、ピラニル等があげられる。

(vii) 隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む脂肪族複素環基等があげられる。該少なくとも1個の窒素原子を含む脂肪族複素環基は、酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもいてよく、例えばピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、アゾリジニル、ベルヒドロアゼピニル、ベルヒドロアゾシニル、スクシンイミジル、ピロリドニル、グルタルイミジル、ピペリドニル等があげられる。

(viii) シクロアルキレンとしては、例えば炭素数3~8のシクロアルキレン、具体的にはシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、シクロオクチレン等があげられる。

(ix) ハロゲンハロゲンハロゲンはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素の各原子を表す。

#### 【0019】

(x) 置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換シクロアルキル、置換低級アルキルアミノおよび置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アジド、シクロアルキル、アリール、複素環基、置換アリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基 (xii) と同義である）、置換複素環基（該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基 (xiii) と同義である）、 $-CO$   
 $NR^{23}R^{24}$  式中、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールに

おける置換基(xii)と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基は、後記置換複素環基における置換基(xiii)と同義である)、低級アルコキシ、低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル(該置換アロイルにおける置換基は、後記置換アリールにおける置換基(xii)と同義である)、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル(該置換アリールオキシカルボニルにおける置換基は、後記置換アリールにおける置換基(xii)と同義である)、アラルキルオキシカルボニルまたは置換低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ヒドロキシ、低級アルコキシ、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基(xii)と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基は、後記置換複素環基における置換基(xiii)と同義である)、低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル(該置換アロイルにおける置換基は、後記置換アリールにおける置換基(xii)と同義である)、ハロゲン、 $-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$  [式中、 $\text{R}^{25}$ および $\text{R}^{26}$ は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル(該置換アロイルにおける置換基は、後記置換アリールにおける置換基(xii)と同義である)、アラルキルオキシカルボニルまたは置換低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基(a)としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、複素環基、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ等があげられる)を表すか、または $\text{R}^{25}$ と $\text{R}^{26}$ が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基もしくは置換複素環基(該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は後記の隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基(xiii)と同義である)を形成する]、 $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$  [式中、 $\text{R}^{27}$ および $\text{R}^{28}$ は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基は、後記置換アリールにおける置換基(xii)と同義で

ある)、置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基は、後記置換複素環基における置換基(xiii)と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルカノイル(該置換低級アルカノイルにおける置換基は前記の置換低級アルキルにおける置換基(a)と同義である)、置換もしくは非置換のアロイル(該置換アロイルにおける置換基は、後記置換アリールにおける置換基(xii)と同義である)、アラルキルオキシカルボニル、置換低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は前記の置換低級アルキルにおける置換基(a)と同義である)を表すか、または $R^{27}$ と $R^{28}$ が隣接する窒素原子と一緒に becoming 複素環基もしくは置換複素環基(該隣接する窒素原子と一緒に becoming 形成される置換複素環基における置換基は後記の隣接する窒素原子と一緒に becoming 形成される置換複素環基における置換基(xiii)と同義である)を形成する]等があげられる}を表すか、または $R^{23}$ と $R^{24}$ が隣接する窒素原子と一緒に becoming 複素環基もしくは置換複素環基(該隣接する窒素原子と一緒に becoming 形成される置換複素環基における置換基は後記の隣接する窒素原子と一緒に becoming 形成される置換複素環基における置換基(xiii)と同義である)を形成する>、 $-CO_2R^{29}$ {式中、 $R^{29}$ は水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基(xii)と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基(xiii)と同義である)または置換低級アルキル[該置換低級アルキルにおける置換基(b)としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基(xii)と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基(xiii)と同義である)、 $-CONR^{30}R^{31}$ (式中、 $R^{30}$ および $R^{31}$ はそれぞれ前記の $R^{23}$ および $R^{24}$ と同義である)、 $-NR^{32}R^{33}$ (式中、 $R^{32}$ および $R^{33}$ はそれぞれ前記の $R^{23}$ および $R^{24}$ と同義である)等があげられる}を表す}、 $-COR^{34}$ (式中、 $R^{34}$ は前記の $R^{29}$ と同義である)、 $-NR^{35}R^{36}$ <式中、 $R^{35}$ および $R^{36}$ は同一または異なって、水素原子、低級アル

キル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基 (xii) と同義である）、置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基 (xiii) と同義である）、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル（該置換アリールオキシカルボニルにおける置換基は、後記置換アリールにおける置換基 (vii) と同義である）、アラルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル（該置換アルカノイルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (b) と同義である）、置換もしくは非置換のアロイル（該置換アロイルにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基 (xii) と同義である）、置換低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基 (c) としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基 (xii) と同義である）、置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基 (xiii) と同義である）、 $-O(CH_2CH_2O)_nR^{37}$ （式中、 $n$ は1～15の整数を表し、 $R^{37}$ は低級アルキルを表す）、 $-CONR^{38}R^{39}$ （式中、 $R^{38}$ および $R^{39}$ はそれぞれ前記の $R^{23}$ および $R^{24}$ と同義である）、 $-SO_2R^{40}$ 〔式中、 $R^{40}$ は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基 (xii) と同義である）または置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基 (xiii) と同義である）を表す〕、 $-NR^{41}R^{42}$ （式中、 $R^{41}$ および $R^{42}$ はそれぞれ前記の $R^{23}$ および $R^{24}$ と同義である）等があげられる）、 $-CONR^{43}R^{44}$ （式中、 $R^{43}$ および $R^{44}$ はそれぞれ前記の $R^{23}$ および $R^{24}$ と同義である）、 $-COR^{45}$ 〔式中、 $R^{45}$ は水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基 (xii) と同義である）、置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は後記置換複素環基における置換基 (xiii) と同義である）、置換低級アルキ



ル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、 $-NR^{46}R^{47}$ （式中、 $R^{46}$ および $R^{47}$ はそれぞれ前記の $R^{23}$ および $R^{24}$ と同義である）または $-OR^{48}$ 〔式中、 $R^{48}$ は水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基（xi）と同義である）または置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は後記置換複素環基における置換基（xiii）と同義である）、置換低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）を表す〕を表す] または $-SO_2R^{49}$ （式中、 $R^{49}$ は前記の $R^{29}$ と同義である）を表すか、または $R^{35}$ と $R^{36}$ が隣接する窒素原子と一緒に becoming 複素環基もしくは置換複素環基（該隣接する窒素原子と一緒に becoming 形成される置換複素環基における置換基は後記の隣接する窒素原子と一緒に becoming 形成される置換複素環基における置換基（xiii）と同義である）を形成する>、 $-N^+R^{50}R^{51}R^{52}X^-$ （式中、 $R^{50}$ および $R^{51}$ は同一または異なって、低級アルキルを表すか、または $R^{50}$ と $R^{51}$ が隣接する窒素原子と一緒に becoming 複素環基を形成し、 $R^{52}$ は低級アルキルを表し、 $X$ は塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表す）、 $-OR^{53}$ 〔式中、 $R^{53}$ は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基（xii）と同義である）、置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基（xiii）と同義である）、アラルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル（該置換低級アルカノイルにおける置換基は前記の置換低級アルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換低級アルキル〔該置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、オキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基（xii）と同義である）、置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基（xiii）と同義である）、 $-O(CH_2CH_2O)_nAR^{37A}$ （式中、 $nA$ および $R^{37A}$ はそれぞれ前

記のnおよびR<sup>37</sup>と同義である)、-CONR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>(式中、R<sup>54</sup>およびR<sup>55</sup>はそれぞれ前記のR<sup>23</sup>およびR<sup>24</sup>と同義である)、-NR<sup>56</sup>R<sup>57</sup>(式中、R<sup>56</sup>およびR<sup>57</sup>はそれぞれ前記のR<sup>23</sup>およびR<sup>24</sup>と同義である)等があげられる]、-COR<sup>58</sup>(式中、R<sup>58</sup>は前記のR<sup>29</sup>と同義である)または-CONR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>(式中、R<sup>59</sup>およびR<sup>60</sup>はそれぞれ前記のR<sup>23</sup>およびR<sup>24</sup>と同義である)を表す]、-SR<sup>61</sup>(式中、R<sup>61</sup>は前記のR<sup>53</sup>と同義である)、-SO<sub>2</sub>R<sup>62</sup>[式中、R<sup>62</sup>は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基(xii)と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基(xiii)と同義である)、置換低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は前記の置換低級アルキルにおける置換基(c)と同義である)または-NR<sup>63</sup>R<sup>64</sup>(式中、R<sup>63</sup>およびR<sup>64</sup>はそれぞれ前記のR<sup>23</sup>およびR<sup>24</sup>と同義である)を表す]、-OSO<sub>2</sub>R<sup>65</sup>(式中、R<sup>65</sup>は前記のR<sup>62</sup>と同義である)等があげられる。

#### 【0020】

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルの低級アルキル部分、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリール、アロイルおよびアリールオキシカルボニルのアリール部分、複素環基、隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基ならびにハロゲンは、それぞれ前記の低級アルキル(i)、低級アルケニル(ii)、低級アルキニル(iii)、シクロアルキル(iv)、アリール(v)、複素環基(vi)、隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基(vii)およびハロゲン(ix)と同義である。また、ここで示したアラルキルオキシカルボニルのアラルキル部分(xi)としては、例えば炭素数7~15のアラルキル、具体的にはベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル等があげられる。

#### 【0021】

(xii) 置換アリール、置換アリールオキシ、置換アリールアミノおよび置換フェニレンにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ハ

ロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、ホルミル、メチレンジオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基（d）としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリール、複素環基等があげられる）、置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基（e）としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリール、複素環基等があげられる）、置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルケニルにおける置換基（e）と同義である）、置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換低級シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ（該置換低級アルキルチオにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ（該置換低級アルキルアミノにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ（該置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルカノイル（該置換低級アルカノイルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ（該置換低級アルカノイルオキシにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ（該置換低級アルカノイルアミノにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルカノイルチオ（該置換低級アルカノイルチオにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキル

アミノカルボニル（該置換低級アルキルアミノカルボニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニルオキシ（該置換低級アルキルアミノカルボニルオキシにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニル（該置換ジ低級アルキルアミノカルボニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル（該置換低級アルコキシカルボニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ（該置換ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基（f）としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ等があげられる）、置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、前記の置換アリールにおける置換基（f）と同義である）、置換もしくは非置換のアリールスルホニル（該置換アリールスルホニルにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基（f）と同義である）、置換もしくは非置換のアリールオキシ（該置換アリールオキシにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基（f）と同義である）、置換もしくは非置換のアリールアミノ（該置換アリールアミノにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基（f）と同義である）、置換もしくは非置換のアリールチオ（該置換アリールチオにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基（f）と同義である）、置換もしくは非置換のアロイル（該置換アロイルにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基（f）と同義である）、置換もしくは非置換のアロイルオキシ（該置換アロイルオキシにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基（f）と同義である）、置換もしくは非置換のアロイルチオ（該置換アロイルチオにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基（f）と同義である）、置換もしくは非置換のアロイ

ルアミノ（該置換アロイルアミノにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (f) と同義である）、置換もしくは非置換の複素環アミノ（該置換複素環アミノにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (f) と同義である）、置換もしくは非置換の複素環オキシ（該置換複素環オキシにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (f) と同義である）、置換もしくは非置換の複素環チオ（該置換複素環チオにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (f) と同義である）等があげられる。

#### 【0022】

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ（該ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい）、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイルアミノ、低級アルカノイルチオ、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ低級アルキルアミノカルボニル（該ジ低級アルキルアミノカルボニルの2つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい）、低級アルコキシカルボニルおよびジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ（該ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシの2つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい）の低級アルキル部分は前記の低級アルキル (i) と同義であり、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキルおよびハロゲンそれぞれ前記の低級アルケニル (ii)、低級アルキニル (iii)、シクロアルキル (iv) およびハロゲン (ix) と同義である。更にここで示したアリール、アリールスルホニル、アリールオキシ、アリールチオ、アリールアミノ、アロイル、アロイルオキシ、アロイルチオおよびアロイルアミノのアリール部分は前記のアリール (v) と同義であり、複素環基、複素環アミノ、複素環オキシおよび複素環チオの複素環基部分は前記の複素環基 (vi) と同義である。

(xiii) 置換複素環基および隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基としては、前記の置換アリールにおける置換基 (xii) の定義であげた基に加え、オキソ等があげられる。

#### 【0023】

化合物(I)の薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。化合物(I)の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、コハク酸塩等の有機酸塩等があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の付加塩があげられる。

#### 【0024】

次に化合物(I)の製造法について説明する。

なお、以下に示す製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および除去方法〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981年)〕等を用いることにより、目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

化合物 (I) は、以下の反応工程に従い製造することができる。

#### 【0025】

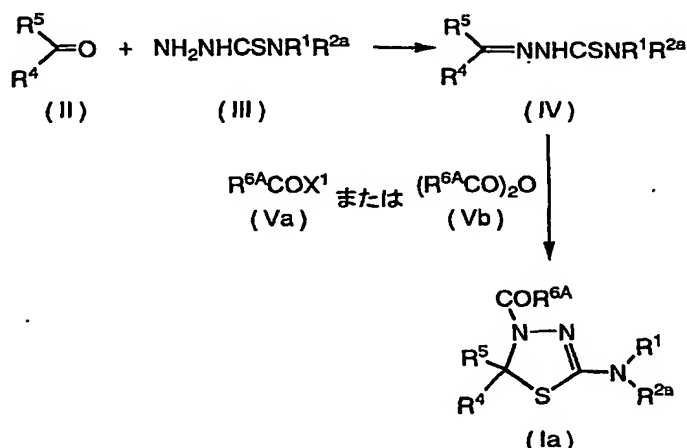
##### 製造法1

化合物(I)のうち、 $R^2$ が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であるか、または $R^1$ と $R^2$ が隣接する窒素原子と一緒になっ

て置換もしくは非置換の複素環基を形成し、 $R^3$ が $-C(=O)R^{6A}$ である化合物(Ia)は、公知の方法〔例えばジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.)、21巻、599頁(1984年)等〕またはそれらに準じて、化合物(II)と化合物(III)から、化合物(IV)を経て合成することができる。

## 【0026】

## 【化3】



## 【0027】

(式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^{6A}$ はそれぞれ前記と同義であり、 $X^1$ は前記のXと同義であり、 $R^{2a}$ は前記の $R^2$ の定義のうち水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^1$ と $R^{2a}$ が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)

## 【0028】

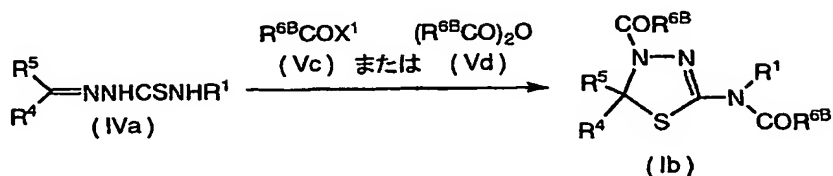
製造法2

化合物(I)のうち、 $R^2$ および $R^3$ が同一で、 $-C(=O)R^{6B}$  (式中、 $R^{6B}$ は前記の $R^6$ と同義である) である化合物(Ib)は、製造法1で得られる化合物(IV)のうち $R^{2a}$ が水素原子である化合物(IVa)と化合物(Vc)または化合物(Vd)から、公知の方法〔例えばジャーナル・オブ・バングラディシュ・ケミカル・ソサエティ (J. Bangladesh Chem. Soc.)、5巻、127頁(1992年)、ジャーナル・オブ・オーガニック・

ケミストリー (J. Org. Chem.)、45巻、1473頁 (1980年)、東独特許243930等]  
] またはそれらに準じて合成することができる。

【0029】

【化4】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびX<sup>1</sup>はそれぞれ前記と同義である)

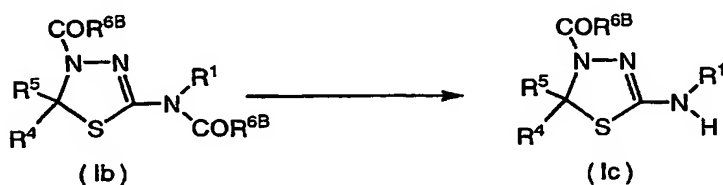
【0030】

### 製造法3

化合物(I)のうち、R<sup>2</sup>が水素原子であり、R<sup>3</sup>が-C(=O)R<sup>6B</sup> (式中、R<sup>6B</sup>は前記と同義である) である化合物(Ic)は、製造法2で得られる化合物(Ib)から、次の工程によっても合成することができる。

【0031】

【化5】



【0032】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6B</sup>はそれぞれ前記と同義である)

化合物(Ib)を、例えば水、エタノール、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム等の適当な溶媒中、例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、ヒドラジン-水和物等の適当な塩基の存在下、-10℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間処理することにより化合物(Ic)を得ることができる。溶媒は、単独でまたは混合して用いることができ、塩基は化合物(Ib)に対し、1～200当量、好ましくは1～10当量用いられる。

更に化合物(Ic)は、以下の方法によっても合成することができる。



化合物(Ib)を、例えばメタノール、tert-ブタノール等の溶媒中、還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム等の存在下、必要に応じて塩化セリウム七水和物等の存在下、 $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、0.1～15時間処理することにより化合物(Ic)を得ることができる。還元剤は化合物(Ib)に対し、好ましくは1～200当量用いられる。

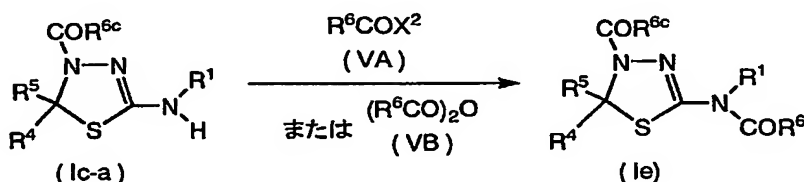
### 【0033】

#### 製造法4

化合物(I)のうち、 $\text{R}^2$ が $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ であり、 $\text{R}^3$ が $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6\text{c}}$  (式中、 $\text{R}^{6\text{c}}$ は前記の $\text{R}^6$ と同義である)である化合物(Ie)は、製造法1または製造法3で得られる化合物(Ic-a)から、次の工程により合成することができる。

### 【0034】

#### 【化6】



### 【0035】

(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ および $\text{R}^{6\text{c}}$ はそれぞれ前記と同義であり、 $\text{X}^2$ は前記の $\text{X}$ と同義である)

化合物(Ic-a)を、無溶媒もしくはアセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等の反応に不活性な溶媒中、適当な塩基、例えばピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)、水素化ナトリウム等の存在下、化合物(VA)または化合物(VB)と、 $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間～24時間反応させることにより化合物(Ie)を得ることができる。化合物(Ic)に対し、塩基および化合物(VA)または化合物(VB)は、それぞれ1～20当量、好ましくはそれぞれ1～3当量用いられる。

### 【0036】

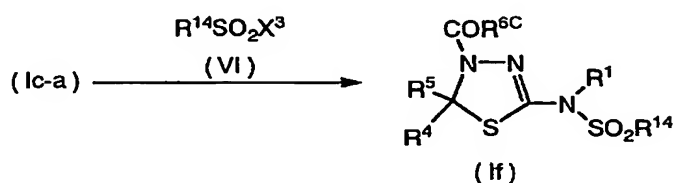
#### 製造法5

化合物(I)のうち、 $\text{R}^2$ が $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ であり、 $\text{R}^3$ が $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6\text{c}}$ である化合物(If)は、

製造法 1 または製造法 3 で得られる化合物 (Ic-a) から、例えば新実験化学講座、14 巻、1803 頁 (丸善株式会社、1978 年発行) 等に記載の方法またはそれらに準じて合成することができる。

【0037】

【化 7】



【0038】

(式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{6C}$  および  $R^{14}$  はそれぞれ前記と同義であり、 $X^3$  は前記の  $X$  と同義である)

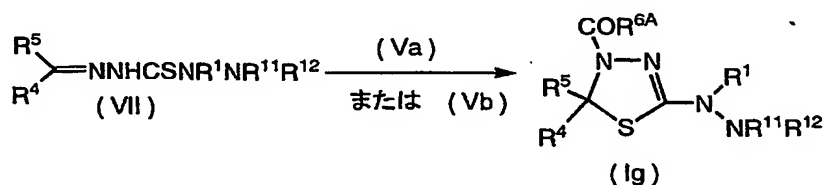
【0039】

#### 製造法 6

化合物 (I) のうち、 $R^2$  が  $-NR^{11}R^{12}$  であり、 $R^3$  が  $-C(=O)R^{6A}$  である化合物 (Ig) は、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Indian J. Chem.)、セクション B、31B(8) 巻、547 頁 (1992 年) に記載の方法またはそれに準じて得られる化合物 (VII) から、例えばインディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Indian J. Chem.)、セクション B、31B(8) 巻、547 頁 (1992 年)、フォスフォラス・サルファー・アンド・シリコン・アンド・ザ・リレイテッド・エレメンツ (Phosphorus Sulfur & Silicon & Related Elements)、122 巻、307 頁 (1997 年) 等に記載の方法またはそれらに準じて合成することができる。

【0040】

【化 8】



(式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ前記と同義である)

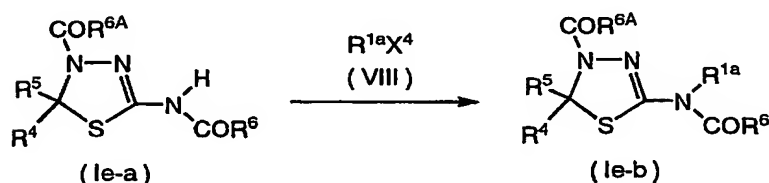
## 【0041】

製造法 7

化合物(Ie)のうち、 $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である化合物(Ie-b)は、製造法4で得られる化合物(Ie)のうち $R^1$ が水素原子である化合物(Ie-a)から、次の工程により合成することができる。

## 【0042】

## 【化9】



## 【0043】

(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^{6A}$ はそれぞれ前記と同義であり、 $X^4$ は前記のXと同義であり、 $R^{1a}$ は前記の $R^1$ の定義のうち置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)

化合物(Ie-a)を、例えばN，N-ジメチルホルムアミド等の反応に不活性な溶媒中、適当な塩基、例えば水素化ナトリウム等の存在下、化合物(VIII)と $-10^\circ\text{C}$ ～用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間反応させることにより化合物(Ie-b)を得ることができる。塩基および化合物(VIII)は、化合物(Ie-a)に対して、それぞれ1～100当量および1～100当量、好ましくはそれぞれ2～5当量および2～3当量用いられる。

## 【0044】

製造法 8

化合物(I)のうち、 $R^3$ が水素原子である化合物(Ih)は、例えばホスホラス、サルファ・アンド・シリコン・アンド・ザ・リレーテッド・エレメンツ (Phosphorus

, Sulfur and Silicon and the Related Elements)、122巻、307頁(1997年)、ヒミカ・ベリヒテ (Chem. Ber.)、123巻、691頁(1990年)等に記載の方法またはそれらに準じて合成することができる。

## 【0045】

製造法9

化合物(I)のうち、 $R^2$ および/または $R^3$ がそれぞれ $-C(=S)R^6$ および/または $-C(=S)R^{6A}$ である化合物(Ij)は、上記製造法1~8で得られる化合物(Ia)~化合物(Ih)のうち、それぞれ対応する $R^2$ および/または $R^3$ がそれぞれ $-C(=O)R^6$ および/または $-C(=O)R^{6A}$ である化合物(Ik)をチオン化することにより合成することができる。

例えば化合物(Ik)を、トルエン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、適当なチオン化剤、例えば2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスホエタン-2,4-ジスルフィド(ローソンス試薬; Lawesson's reagent)、五硫化リン等で、 $-10^{\circ}\text{C}$ ~用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間処理することにより化合物(Ij)を得ることができる。チオン化剤は、化合物(Ik)に対して、1~50当量、好ましくは2~10当量用いられる。

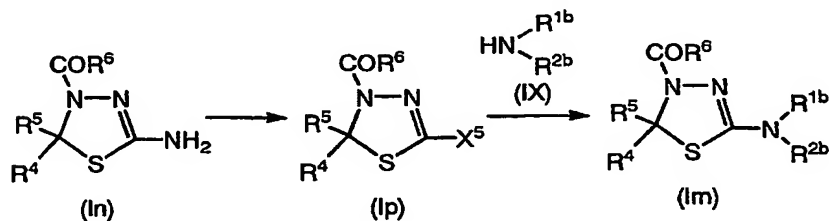
## 【0046】

製造法10

化合物(I)のうち、 $R^3$ が $-C(=O)R^6$ であり、 $R^1$ と $R^2$ が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する化合物(Im)は、製造法1または製造法3で得られる化合物(In)から、次の工程により合成することができる。

## 【0047】

## 【化10】



## 【0048】

(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ前記と同義であり、 $X^5$ は前記のXと同義であ

り、 $R^{1b}$ および $R^{2b}$ は隣接する窒素原子と一緒に形成される置換もしくは非置換の複素環基を表し、該隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基は前記の隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基 (vii) と同義であり、隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基は前記の複素環基における置換基 (xiii) と同義である)

化合物(Ip)を、無溶媒もしくはジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド等の反応に不活性な溶媒中、化合物(IX)と $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $200^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間~24時間反応させることにより化合物(Im)を得ることができる。化合物(IX)は、化合物(Ip)に対して、1~200当量、好ましくは2~50当量用いられる。

なお、中間体である化合物(Ip)は、化合物(In)から、例えばケミカル・コミュニケーション (Chem. Commun.)、8巻、873頁 (1998年) 等に記載の方法またはそれらに準じて得ることができる。

#### 【0049】

また、化合物(Im)は、製造法4で得られる化合物(Ie)のうち、 $R^1$ が水素原子であり、 $R^6$ がカルボキシル基で置換されたアルキル基である化合物(Ie-c)から、例えばシンセシス・スツツガルト (Synthesis-Stuttgart)、5巻、420頁 (1991年) 等に記載の方法またはそれらに準じて合成することもできる。

更に化合物(Im)は、化合物(Ie)のうち、 $R^1$ が水素原子であり、 $R^6$ がハロゲンで置換されたアルキル基である化合物(Ie-d)から、例えば新実験化学講座、14巻、1174頁 (丸善株式会社、1978年発行) 等に記載の方法またはそれらに準じて合成することもできる。

更に、化合物(I)のうち、 $R^3$ が $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{6A}$ であり、 $R^1$ と $R^2$ が隣接する窒素原子と一緒に形成される置換もしくは非置換の複素環基を形成する化合物(Ij-a)は、化合物(Im)から上記製造法9と同様にして得ることができる。

#### 【0050】

化合物(I)における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ または $R^5$ に含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック (Larock) 著 (1989年) 等] またはそれらに準じた方法によっても行うこ

とができる。

上記の方法を適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物(I)を得ることができる。

#### 【0051】

上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、シリカゲルクロマトグラフィー等の各種クロマトグラフィー等に付して精製単離することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物(I)の中には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体、互変異性体等の立体異性体が存在しうるものもあるが、本発明のEg5阻害剤には、これらを含め、すべての可能な異性体およびそれらの混合物を使用することができる。

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

また、化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明のEg5阻害剤に使用することができる。

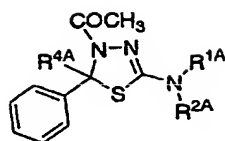
#### 【0052】

本発明のEg5阻害剤に使用される化合物(I)の具体例を第1表～第13表に示す。ただし、本発明に使用される化合物はこれらに限定されることはない。

#### 【0053】

【表 1】

第 1 表

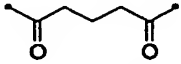
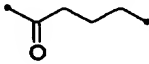
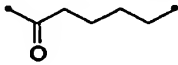
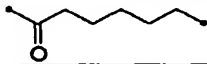


参考例番 号	化合物番 号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4A</sup>
2	2	-H	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4	4	-H	-COCH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
5	5	-H	-COCH <sub>3</sub>	
7	7	-CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
8	8	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
8	9	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
9	10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
9	11	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
129	136	-H	-CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
130	137	-H	-CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
131	138			-CH <sub>3</sub>
132	139			-CH <sub>3</sub>
133	140	-H	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
134	141	-H	-COCH=CHCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
135	142	-H		-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
136	143	-H	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
137	144	-H	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
138	145	-H	-COCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

【0054】

【表 2】

第 1 表 (続き)

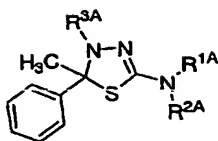
参考例番 号	化合物番 号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4A</sup>
139	146	-H	-COCH <sub>2</sub> Cl	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
140	147	-H	-COCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
141	148	-H	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
142	149	-H	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
143	150			-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
144	151	-H	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
145	152			-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
146	153	-H	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Br	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
147	154			-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
148	155	-H	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Br	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
149	156			-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

【 0 0 5 5 】



【表 3】

第2表

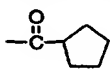


参考例 番号	化合物 番号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>
10	12	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Ph	-COCH <sub>3</sub>
10	13	-CH <sub>2</sub> Ph	-COCH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>
12	15	-CH <sub>3</sub>	-H	-COCH <sub>3</sub>
13	16	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>
14	17	-CH <sub>3</sub>	-H	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
15	18	-CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
16	19	-CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
17	20	-CH <sub>3</sub>	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
18	21	-CH <sub>3</sub>	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
76	79	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>
77	80	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-H	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
77	81	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
78	82	-H	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
79	83	-CH <sub>3</sub>	-H	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
79	84	-CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
80	85	-H	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
81	86	-H	-H	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
81	87	-H	-COCH <sub>3</sub>	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

\*Ph: フェニル

【0056】

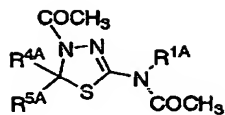
【表 4】

第 2 表 (続き)				
参考例 番号	化合物 番号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>
82	88	-H	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-COCH <sub>3</sub>
83	89	-H		-COCH <sub>3</sub>
84	90	-H	-H	-COCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
84	91	-H	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-COCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
85	92	-H	-COC1I <sub>3</sub>	-COC(ClI <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
86	93	-H	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>

【0057】

【表 5】

第 3 表



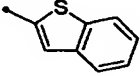


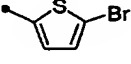




参考例番号	化合物番号	R <sup>1A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>5A</sup>
22	25	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH=CHPh
23	26	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
24	27	-H		
25	28	-H		
26	29	-H		
28	31	-H		
29	32	-H	-CH <sub>3</sub>	
30	33	-H	-CH <sub>3</sub>	
31	34	-H	-CH <sub>3</sub>	
32	35	-H	-CH <sub>3</sub>	
33	36	-H	-CH <sub>3</sub>	
34	37	-H	-CH <sub>3</sub>	
35	38	-H	-CH <sub>3</sub>	

\*Ph: フェニル

【0058】

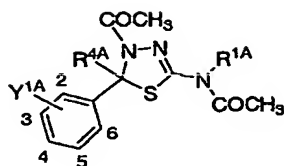
【表 6】

第 3 表 (続き)				
参考例番 号	化合物番 号	R <sup>1A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>5A</sup>
38	41	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	
39	42	-H	-CH <sub>3</sub>	
40	43	-H	-CH <sub>3</sub>	
41	44	-H	-CH <sub>3</sub>	
42	45	-H	-CH <sub>3</sub>	
125	132	-H	-CH <sub>3</sub>	
126	133	-H	-CH <sub>3</sub>	
127	134	-H	-CH <sub>3</sub>	

【0059】

【表 7】

第 4 表



参考例 番号	化合物番 号	R <sup>1A</sup>	R <sup>4A</sup>	Y <sup>1A</sup> (置換位置)
43	46	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub> (2)
44	47	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub> (3)
45	48	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub> (4)
46	49	-H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (2)
47	50	-H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub> (2)
48	51	-H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub> (3)
50	53	-H	-CH <sub>3</sub>	-F (2)
51	54	-H	-CH <sub>3</sub>	-F (3)
52	55	-H	-CH <sub>3</sub>	-F (4)
53	56	-H	-CH <sub>3</sub>	-Cl (2)
54	57	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-Cl (2)
55	58	-H	-CH <sub>3</sub>	-Cl (3)
56	59	-H	-CH <sub>3</sub>	-Cl (4)
57	60	-H	-CH <sub>3</sub>	-Br (2)
58	61	-H	-CH <sub>3</sub>	-OCOCH <sub>3</sub> (2)
60	63	-H	-H	-OCOCH <sub>3</sub> (3)
61	64	-H	-CH <sub>3</sub>	-OCOCH <sub>3</sub> (4)
62	65	-H	-CH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub> (2)

【0060】

【表 8】

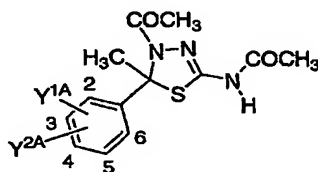
第4表 (続き)

参考例 番号	化合物番 号	R <sup>1A</sup>	R <sup>4A</sup>	Y <sup>1A</sup> (置換位置)
65	68	-H	-CH <sub>3</sub>	-OH (2)
66	69	-H	-CH <sub>3</sub>	-OH (3)
67	70	-H	-CH <sub>3</sub>	-OH (4)
68	71	-H	-CH <sub>3</sub>	-CN (3)
69	72	-H	-CH <sub>3</sub>	-CN (4)
70	73	-H	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub> (3)
71	74	-H	-CH <sub>3</sub>	-COOH (2)
118	125	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCOCH <sub>3</sub> (3)
119	126	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OH (3)
120	127	-H	-CH <sub>3</sub>	-OCONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (3)

【0061】

【表 9】

第5表

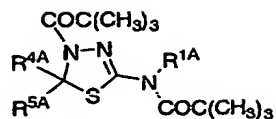


参考例 番号	化合物 番号	Y <sup>1A</sup> (置換位置)	Y <sup>2A</sup> (置換位置)
72	75	-OCH <sub>3</sub> (2)	-OCH <sub>3</sub> (6)
73	76	-OH (3)	-OH (5)
74	77	-OH (3)	-OH (4)
75	78	-CH <sub>3</sub> (2)	-CH <sub>3</sub> (4)

【0062】

【表 10】

第 6 表



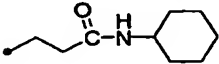
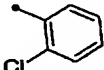
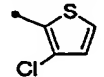
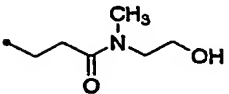
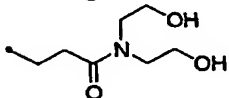
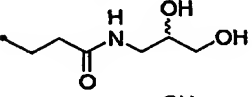
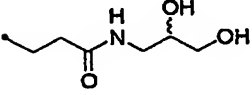
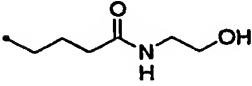
参考例番 号	化合物番 号	R <sup>1A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>5A</sup>
87	94	-H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Ph
88	95	-H	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Ph
89	96	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Ph
90	97	-H	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Ph
91	98	-H	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-Ph
92	99	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Ph
94	101	-H	-CH <sub>2</sub> NHCOCF <sub>3</sub>	-Ph
97	104	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Ph
98	105	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	-Ph
99	106	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	-Ph
100	107	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	-Ph
101	108	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONHOH	-Ph
102	109	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	-Ph
103	110	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Ph
104	111	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-Ph

\*Ph: フェニル

【0063】

【表11】

第6表(続き)

参考例番号	化合物番号	R <sup>1A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>5A</sup>
105	112	-H	$-(CH_2)_2CONH(CH_2)_3Cl$	-Ph
106	113	-H		-Ph
107	114	-H	$-(CH_2)_3COOCH_3$	-Ph
108	115	-H	$-(CH_2)_3COOH$	-Ph
109	116	-H	$-(CH_2)_3CONHCH_3$	-Ph
110	117	-H	$-(CH_2)_3CONH_2$	-Ph
123	130	-H	-CH <sub>3</sub>	
128	135	-H	-CH <sub>3</sub>	
154	161	-H		-Ph
155	162	-H		-Ph
156	163	-H		-Ph
156	164	-H		-Ph
157	165	-H		-Ph
158	166	-H	$-(CH_2)_3OH$	-Ph
159	167	-H	$-(CH_2)_3OSO_2NH_2$	-Ph

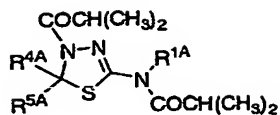
\*Ph: フェニル、化合物164: 化合物163の異性体

【0064】



【表 12】

第 7 表



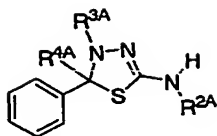
参考例番 号	化合物番 号	R <sup>1A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>5A</sup>
93	100	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Ph
95	102	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Ph
96	103	-H	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Ph
121	128	-H	-CH <sub>3</sub>	
122	129	-H	-CH <sub>3</sub>	
124	131	-H	-CH <sub>3</sub>	

\*Ph: フェニル

【0065】

【表 13】

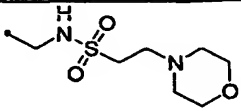
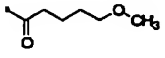
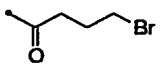
第 8 表



参考例番 号	化合物 番号	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>
111	118	-H	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
112	119	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
113	120	-H	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
114	121	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Br	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
115	122	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> N <sub>3</sub>	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
116	123	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
117	124	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHCOCH <sub>3</sub>	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
150	157	-H	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
151	158	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
153	160	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CSCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
160	168	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl
160	169	-COCH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl
161	170	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
161	171	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>

【0066】

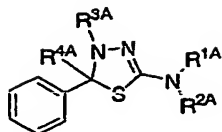
【表 14】

第 8 表 (続き)		R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>
参考例 番号	化合物 番号			
162	172	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	
163	173	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
164	174	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
165	175	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
166	176	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
167	177	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
168	178	-H	-COCH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
169	179	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
170	180	-H	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
171	181	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
174	184		-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
175	185	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
176	186	-H	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
177	187	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
180	190	-H	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>
181	191		-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>

【0067】

【表 15】

第9表

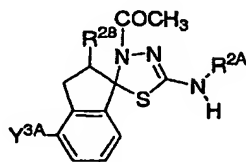


参考例番 号	化合物 番号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>
152	159			-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
172	182			-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
173	183			-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
178	188			-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
179	189			-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
182	192			-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>
183	193			-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH
184	194			-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH

【0068】

【表 16】

第10表

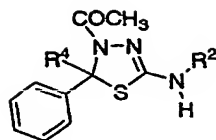


参考例番 号	化合物 番号	R <sup>2A</sup>	R <sup>2B</sup>	Y <sup>3A</sup>
185	195	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-OCOCH <sub>3</sub>	-H
186	196	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-OH	-H
187	197	-H	-H	-OCOCH <sub>3</sub>
188	198	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-H	-OCOCH <sub>3</sub>
189	199	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-H	-OH

【0069】

【表 17】

第 11 表



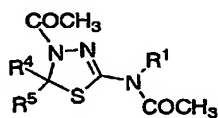
参考例 番号	化合物 番号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
1	1	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
3	3	-COCH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
6	6	-COCH <sub>3</sub>	-Ph
11	14	-H	-CH <sub>3</sub>

\*Ph: フェニル

【0070】

【表 18】

第 12 表



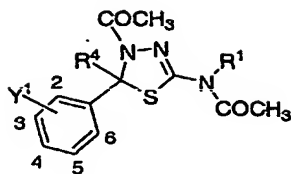
参考例番 号	化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
19	22	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
20	23	-H	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
21	24	-H	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph
27	30	-H		
36	39	-H	-CH <sub>3</sub>	
37	40	-H	-CH <sub>3</sub>	

\*Ph: フェニル

【0071】

【表 19】

第 13 表



参考例 番号	化合物番 号	R¹	R⁴	Y¹ (置換位置)
49	52	-H	-CH₃	-OCH₃ (4)
59	62	-H	-CH₃	-OCOCH₃ (3)
63	66	-H	-CH₃	-NO₂ (3)
64	67	-H	-CH₃	-NO₂ (4)

## 【0072】

次に、代表的な化合物 1（化合物番号1）の生物活性について試験例により具体的に説明する。

## 【0073】

## 試験例 1 M期集積作用試験

M期集積作用試験は文献〔ネイチャー (Nature)、392巻、300頁 (1998年)〕を参考にして実施した。ヒト大腸癌細胞HCT 116を化合物1とともに17時間培養した。最終濃度10  $\mu\text{mol/L}$ となるようにhoechst 33342 (シグマ・アルドリッチ社、カタログ番号B-2261)を加え、10分間放置し、染色体を可視化した。倒立蛍光顕微鏡 (ニコン社、カタログ番号TE300) で蛍光像および位相差像を観察した。染色体が凝縮し、丸くなった細胞をM期の細胞とした。測定した全細胞中のM期細胞の割合をM期集積率とした。化合物未処理の細胞でのM期集積率は約5%であるのに対して、代表化合物1は濃度依存的にM期集積率を増加させ、3  $\mu\text{mol/L}$ におけるM期集積率は約70%であった。また、その凝集した染色体の局在は微小管作用薬を処理してM期に集積した細胞のものとは異なり、細胞内に環状に分布する特徴的な表現型を示した。

以上の結果から、化合物1は微小管作用薬とは異なるタイプのM期作用薬であることが示唆された。

## 【0074】

## 試験例2 免疫細胞化学染色によるM期細胞表現型解析

免疫細胞化学染色によるM期細胞表現型解析は文献[オンコジーン (Oncogene)、19巻、5303頁 (2000年)]を参考にして実施した。ヒト肺癌細胞A549を化合物1とともに17時間培養した。リン酸緩衝溶液 (PBS) で洗浄後、-20℃で保冷したメタノールで1分間処理し、細胞を固定化した。PBSで洗浄後、0.2% Triton-Xを含むPBSで15分間浸透化した。PBSで洗浄後、ブロッキング溶液 [1% ウシ胎児血清 (Fetal Bovine Serum) を含むPBS] で30分間ブロッキングし、1次抗体溶液 (0.2% monoclonal mouse anti- $\alpha$ -tubulin (シグマ・アルドリッチ社、カタログ番号T-9026) および0.2% rabbit anti- $\gamma$ -tubulin (シグマ・アルドリッチ社、カタログ番号T-3559) を含むブロッキング溶液) と30分間反応させた。PBSで洗浄後、2次抗体溶液 (0.025% Alexa Fluor 546-conjugated anti-mouse IgG antibody (モレキュラープローブ社、カタログ番号A-11030)、0.5% Alexa Fluor 488-conjugated anti-rabbit IgG antibody (モレキュラープローブ社、カタログ番号A-11034) および1  $\mu$ mol/L hoechst 33342を含むブロッキング溶液) と30分間反応させ、微小管、中心体および染色体を可視化した。倒立蛍光顕微鏡を用いてM期の細胞の表現型を観察した。化合物1によりM期に集積した細胞は、単星状微小管 (モノスタラル・マイクロチューブル・アレイ)、単極性中心体 (モノポーラー・スピンドル)、環状に分布した染色体の局在、という特徴的な表現型を示した。このようなM期の表現型は文献に記載されたEg5に対する中和抗体[セル (Cell)、83巻、1159頁 (1995年)]やEg5特異的阻害剤モノスタロール[サイエンス (Science)、286巻、971頁 (1999年)]で処理した細胞と同様な表現型であった。以上の結果から、代表化合物1はEg5を阻害することが示唆された。

## 【0075】

## 試験例3 Eg5酵素に対する阻害試験

全長ヒトEg5組換え体の調製は文献[セル (Cell)、83巻、1159頁 (1995年)]を参考にして実施した。HisタグをN末端に融合した全長ヒトEg5を発現するバキュロウイルスを *Spondoptera frugiperda* (スポンドプテラ フルギペルダ) (Sf) 9 昆虫細胞に感染させ、培養後、培養液を遠心して細胞沈殿物を回収した。細胞沈

殿物をバッファーに懸濁し、遠心により上清を回収した。上清をニッケルアガロースカラムに通塔し、HisタグをN末端に融合したEg5をアフィニティー精製して部分精製標品を取得した。

#### 【0076】

Eg5のATPase活性の測定は文献[エンボ・ジャーナル (EMBO Journal)、13巻、751頁 (1994年)、プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、89巻、4884頁 (1992年)]を参考にして実施した。25 mmol/L ピペラジンN, N'-ビス (エタンスルホン酸) (PIPES) /KOH (pH 6.8)、1 mmol/L エチレングリコールビス (2-アミノエチルエーテル) 四酢酸 (EGTA)、2 mmol/L MgCl<sub>2</sub>、1 mmol/L ジチオトレイトール (DTT)、100 µg/mL ウシ血清アルブミン (BSA)、5 µmol/L パクリタキセル (Paclitaxel)、25 µg/mL Tubulin (サイトスケルトン社、カタログ番号TL238)、200 µmol/L MESG substrate (モレキュラープローブ社、カタログ番号E-6646)、1 U/mL Purine nucleoside phosphorylase (モレキュラープローブ社、カタログ番号E-6646) および12.5 µg/mL Eg5部分精製標品から構成される反応溶液を調製した。段階的に希釈をした化合物1を含む反応溶液を96-wellプレートに分注した。酵素反応は30℃で30分間実施した。ATPase活性の指標となる360 nmでの吸光度をプレートリーダー (モレキュラーデバイス社、SpectraMax 340PC<sup>384</sup>) で測定した。Eg5存在下、化合物1非存在下での吸光度を100%、Eg5非存在下、化合物1非存在下の吸光度を0%として相対活性を計算し、IC<sub>50</sub>値を算出した。

化合物1は濃度依存的にEg5のATPase活性を阻害し、そのIC<sub>50</sub>値は2 µmol/Lであった。

#### 【0077】

以上、試験例2および試験例3の結果から、化合物1はEg5阻害作用を有することが示された。

#### 【0078】

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それ



ら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内等の非経口をあげることができる。投与形態としては、例えば錠剤、注射剤等があげられる。使用される製剤用担体としては、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン酸エステル、ポリビニルアルコール、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノール等があげられる。また、本発明に係わる医薬製剤は、その他の各種の賦形剤、潤沢剤、結合剤、崩壊剤、等張化剤、乳化剤等を含有していてもよい。

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常、成人1人あたり、1回につき0.1~1000mg/kg、好ましくは0.5~500mg/kgの範囲で、1日1回ないし数回経口もしくは非経口投与されるか、または1日1~24時間の範囲で静脈内に持続投与される。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件等により変動する。

#### 【0079】

以下に、本発明の態様を実施例および参考例で説明する。ただし、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

#### 【0080】

##### 【実施例】

実施例1：錠剤（化合物1）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物1，40g、乳糖286

． 8 g および馬鈴薯澱粉 60 g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10 % 水溶液 120 g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1.2 g を加えて混合し、径 8 mm の杵をもった打錠機（菊水社製 RT-15 型）で打錠を行って、錠剤（1 錠あたり活性成分 20 mg を含有する）を得る。

処方	化合物 1	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

## 【0081】

実施例 2：錠剤（化合物 134）

化合物 134，40 g を用い、実施例 1 と同様にして、標記錠剤（1 錠あたり活性成分 20 mg を含有する）を得る。

処方	化合物 134	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

## 【0082】

実施例 3：錠剤（化合物 104）

化合物 104，40 g を用い、実施例 1 と同様にして、標記錠剤（1 錠あたり活性成分 20 mg を含有する）を得る。

処方	化合物 104	20	mg
----	---------	----	----

乳糖	143.4 mg
馬鈴薯澱粉	30 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg
	200 mg

## 【0083】

## 実施例 4：注射剤（化合物 107）

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物 107, 1 g を精製大豆油に溶解させ、精製卵黄レシチン 12 g および注射用グリセリン 25 g を加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で 1000 ml として練合・乳化する。得られた分散液を 0.2  $\mu$ m のディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに 2 ml ずつ無菌的に充填して、注射剤（1 バイアルあたり活性成分 2 mg を含有する）を得る。

処方 化合物 107	2 mg
精製大豆油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
注射用蒸留水	1.72 ml
	2.00 ml

## 【0084】

## 実施例 5：注射剤（化合物 104）

化合物 104, 40 g を用い、実施例 4 と同様にして、標記注射剤（1 バイアルあたり活性成分 2 mg を含有する）を得る。

処方 化合物 104	2 mg
精製大豆油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg

注射用蒸留水 1.72 ml  
2.00 ml

## 【0085】

以下に具体例で示した化合物の製造法を具体的に説明する。ここで用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$  NMR) は、270または300 MHzで測定されたものであり、化合物および測定条件によって交換性水素が明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の標記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。

## 【0086】

## 参考例1 (化合物1)

工程1: アセトフェノン(4.00 g, 33.3 mmol)とチオセミカルバジド(3.15 g, 34.6 mmol)をメタノール(30 mL)に溶解した。この溶液に塩酸(0.1 mL)を加え、室温で15時間激しく攪拌した。反応液に水(30 mL)を加え、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を水、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥してアセトフェノン=チオセミカルバゾン(5.64 g, 88%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.30 (s, 3H), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 3H), 8.27 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H)

## 【0087】

工程2: 上記で得られたアセトフェノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 0.889 mmol)を無水酢酸(1.0 mL, 11 mmol)に溶解し、1時間加熱還流した後、激しく攪拌しながら室温まで冷却した。反応液にジイソプロピルエーテル(3 mL)を加え、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、3時間攪拌した後、結晶を濾取し、乾燥して化合物1(195 mg, 72%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.01 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.24-7.36 (br s, 5H), 11.63 (br s, 1H)

## 【0088】

## 参考例2 (化合物2)

工程1: 参考例1の工程1と同様にして、プロピオフェノン(541 mg, 3.92 mmol)およびチオセミカルバジド(382 mg, 4.18 mmol)から、プロピオフェノン=チオ

セミカルバゾン(759 mg, 88%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.01 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 2.85 (br q,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.89 (m, 3H), 8.24 (br s, 1H), 10.30 (br s, 1H).

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたプロピオフェノン=チオセミカルバゾン(559 mg, 2.70 mmol)から、化合物 2 (601 mg, 76%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.02 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.38 (dt,  $J$  = 7.1, 7.3 Hz, 1H), 2.85 (dt,  $J$  = 7.1, 7.3 Hz, 1H), 7.23-7.38 (m, 5H), 11.59 (br s, 1H)

### 【0089】

#### 参考例 3 (化合物 3)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、*n*-ブチル (フェニル) メタノン(649 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(367 mg, 4.03 mmol)から、*n*-ブチル (フェニル) メタノン=チオセミカルバゾン(589 mg, 63%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.99 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.38-1.49 (m, 4H), 2.96-2.99 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 3H), 8.26 (br s, 1H), 10.36 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた *n*-ブチル (フェニル) メタノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 0.850 mmol)から、化合物 3 (168 mg, 62%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.96 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.25-1.34 (m, 1H), 1.36-1.54 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.99-3.10 (m, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H), 8.22 (br s, 1H)

### 【0090】

#### 参考例 4 (化合物 4)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、イソプロピル (フェニル) メタノン(608 mg, 4.10 mmol)およびチオセミカルバジド(364 mg, 3.99 mmol)から、イソプロピル (フェニル) メタノン=チオセミカルバゾン(613 mg, 68%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.07 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 2.82 (m, 1H), 7.28 (br d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 7.51–7.60 (m, 3H), 7.78 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたイソプロピル (フェニル) メタノン=チオセミカルバゾン (300 mg, 1.36 mmol) から、化合物 4 (217 mg, 52%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.04 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 7.25–7.36 (m, 3H), 7.75 (br d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 8.08 (br s, 1H)

#### 【0091】

##### 参考例 5 (化合物 5)

参考例 1 の工程 1 および工程 2 と同様にして、シクロプロピル (フェニル) メタノン (649 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (367 mg, 4.03 mmol) から、化合物 5 (130 mg, 10%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.60–0.98 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 7.20–7.35 (m, 3H), 7.54 (br d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 9.40 (br s, 1H)

#### 【0092】

##### 参考例 6 (化合物 6)

参考例 1 の工程 1 および工程 2 と同様にして、ベンゾフェノン (0.20 g, 2.19 mmol) およびチオセミカルバジド (400 mg, 2.20 mmol) から、化合物 6 (150 mg, 29%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.89 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.25–7.52 (m, 10H), 9.13 (br s, 1H)

#### 【0093】

##### 参考例 7 (化合物 7)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4-メチルチオセミカルバジド (1.00 g, 9.51 mmol) およびアセトフェノン (1.33 mL, 11.4 mmol) から、アセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン (1.51 g, 77%) を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたアセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン(1.00 g, 9.51 mmol)から、化合物 7 (1.03 g, 47%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.21 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 7.28-7.36 (m, 5H)

#### 【0094】

参考例 8 (化合物 8 および化合物 9)

60%水素化ナトリウム(110 mg, 2.70 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10.0 mL)溶液に、参考例 1 で得られた化合物 1 (50.0 mg, 1.80 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液にヨウ化エチル(0.22 mL, 2.70 mmol)を加え、更に室温で12時間攪拌した。反応液に5%塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1)にて精製し、化合物 8 (120 mg, 22%)および化合物 9 (330 mg, 60%)を得た。

化合物 8

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.26 (q,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 7.21-7.45 (m, 5H)

化合物 9

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.91 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.22-7.41 (m, 5H)

#### 【0095】

参考例 9 (化合物 10 および化合物 11)

参考例 8 と同様にして、参考例 1 で得られた化合物 1 (0.50 g, 1.80 mmol)およびヨウ化n-プロピル(0.26 mL, 2.70 mmol)から、化合物 10 (0.15 g, 26%)および化合物 11 (0.27 g, 48%)を得た。

化合物 10

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.89 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H), 1.61 (br q,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.14 (br t,  $J = 7.3$  Hz, 4H),

7.21-7.47 (m, 5H)

化合物 11

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.75-3.86 (m, 2H), 7.21-7.44 (m, 5H)

【0096】

参考例 10 (化合物 12 および化合物 13)

参考例 8 と同様にして、参考例 1 で得られた化合物 1 (500 mg, 1.80 mmol) および臭化ベンジル (0.32 mL, 2.70 mmol) から、化合物 12 (120 mg, 16%) および化合物 13 (0.22 g, 33%) を得た。

化合物 12

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.24 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.43 (s, 4H), 7.14-7.49 (m, 15H)

化合物 13

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.16 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 5.11 (br s, 2H), 7.22-7.38 (m, 10H)

【0097】

参考例 11 (化合物 14)

参考例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン=チオセミカルバゾン (10.0 g, 51.8 mmol) に無水酢酸 (4.90 mL, 51.9 mmol)、ピリジン (8.40 mL, 104 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=1/1) にて精製し、化合物 14 (9.22 g, 76%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.12 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 6.49 (br s, 2H), 7.21-7.41 (m, 5H)

【0098】

参考例 12 (化合物 15)

参考例 7 で得られた化合物 7 (550 mg, 1.89 mmol) を  $N,N$ -ジメチルホルムア



ミド(10.0 mL)に溶解し、60%水素化ナトリウム(0.23 g, 5.75 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1)にて精製し、化合物 15 (0.31 g, 66%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.17 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.91 (br d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 3.92 (br s, 1H), 7.25–7.47 (m, 5H)

#### 【0099】

##### 参考例 13 (化合物 16)

60%水素化ナトリウム(50.0 mg, 1.20 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)溶液に、参考例 11 で得られた化合物 14 (100 mg, 0.41 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル(0.08 mL, 1.24 mmol)を加え、更に室温で12時間攪拌した。反応液に5%塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1)にて精製し、化合物 16 (70.0 mg, 67%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.26 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.91 (s, 6H), 7.23–7.48 (m, 5H)

#### 【0100】

##### 参考例 14 (化合物 17)

参考例 12 と同様にして、後述の参考例 16 で得られる化合物 19 (1.00 g, 3.13 mmol)から、化合物 17 (580 mg, 71%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.13 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.61 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.88 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 4.02 (br d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.22–7.38 (m, 5H)

#### 【0101】

##### 参考例 15 (化合物 18)

参考例 14 で得られた化合物 17 (100 mg, 0.38 mmol)をアセトン(2.0 mL)に溶

解し、塩化アセチル(0.15 mL, 2.11 mmol)、ピリジン(0.15 mL, 1.85 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2)にて精製し、化合物18(0.07 g, 59%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.65 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 7.23-7.42 (m, 5H)

#### 【0102】

##### 参考例16 (化合物19)

参考例7の工程1で得られたアセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン(2.00 g, 9.66 mmol)に無水プロピオン酸(8.67 mL, 67.6 mmol)を加え、100℃で3時間加熱攪拌した。反応液に酢酸エチル、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で30分間攪拌した後、分液した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2)にて精製し、化合物19(1.39 g, 45%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.17 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.54 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.66 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 7.21-7.42 (m, 5H)

#### 【0103】

##### 参考例17 (化合物20)

参考例16と同様にして、参考例7の工程1で得られたアセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン(2.00 g, 9.66 mmol)および無水酪酸(11.1 mL, 67.8 mmol)から、化合物20(1.55 g, 46%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.15-1.78 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.49 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.61 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 7.21-7.42 (m, 5H)

#### 【0104】

## 参考例 18 (化合物 21)

参考例 16 と同様にして、参考例 7 の工程 1 で得られたアセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン(2.00 g, 9.66 mmol)および無水イソ酪酸(11.2 mL, 67.5 mmol)から、化合物 21 (1.43 g, 43%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.05–1.25 (m, 12H), 2.34 (s, 3H), 2.99 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.25 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 7.21–7.45 (m, 5H)

## 【0105】

## 参考例 19 (化合物 22)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、アセトン(4.8 g, 40 mmol)およびチオセミカルバジド(364 mg, 3.99 mmol)から、アセトン=チオセミカルバゾン(215 mg, 41%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.89 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 7.51 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 9.90 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたアセトン=チオセミカルバゾン(150 mg, 1.14 mmol)から、化合物 22 (151 mg, 61%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.98 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 9.06 (br s, 1H)

## 【0106】

## 参考例 20 (化合物 23)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2-ヘキサノン(401 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(364 mg, 3.99 mmol)から、2-ヘキサノン=チオセミカルバゾン(671 mg, 97%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.23–1.31 (m, 2H), 1.41–1.50 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 2.17–2.23 (m, 2H), 7.44 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 9.88 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-ヘキサノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.73 mmol)から、化合物 23 (255 mg, 57%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.90 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.23–1.38 (m,

3H), 1.52-1.56 (m, 1H), 1.84-2.18 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.44-2.55 (m, 1H), 8.68 (br s, 1H)

【0107】

参考例 21 (化合物 24)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、ベンジルアセトン (593 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (367 mg, 4.03 mmol) から、ベンジルアセトン=チオセミカルバゾン (788 mg, 89%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.92 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 7.14-7.30 (m, 5H), 7.43 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 9.94 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたベンジルアセトン=チオセミカルバゾン (300 mg, 1.36 mmol) から、化合物 24 (382 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.00 (s, 3H), 2.13 (dd,  $J = 2.3, 10.2$  Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.59 (dd,  $J = 2.2, 10.2$  Hz, 1H), 2.87 (br d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 2.95 (br s,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 5H), 8.39 (br s, 1H)

【0108】

参考例 22 (化合物 25)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、ベンジリデンアセトン (610 mg, 4.17 mmol) およびチオセミカルバジド (371 mg, 4.07 mmol) から、ベンジリデンアセトン=チオセミカルバゾン (730 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.13 (s, 3H), 6.89 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.27-7.41 (m, 3H), 7.43-7.56 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 10.27 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたベンジリデンアセトン=チオセミカルバゾン (300 mg, 0.889 mmol) から、化合物 25 (195 mg, 72%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.13 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.23 (s,

3H), 6.62 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 7.20-7.39 (m, 5H), 8.57 (br s, 1H)

【0109】

参考例 23 (化合物 26)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、5-ノナノン(569 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(364 mg, 3.99 mmol)から、5-ノナノン=チオセミカルバゾン(553 mg, 64%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.87 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.20-1.53 (m, 8H), 2.17-2.22 (m, 2H), 2.31-2.37 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 10.03 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 5-ノナノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.39 mmol)から、化合物 26(245 mg, 59%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.90 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.18-1.37 (m, 6H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.45-2.56 (m, 2H), 8.90 (br s, 1H)

【0110】

参考例 24 (化合物 27)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、 $\alpha$ -テトラロン(604 mg, 4.13 mmol)およびチオセミカルバジド(368 mg, 4.04 mmol)から、 $\alpha$ -テトラロン=チオセミカルバゾン(797 mg, 88%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.78-1.82 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 4H), 7.15-7.27 (m, 3H), 7.97 (br s, 1H), 8.20-8.40 (m, 2H), 10.10 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた  $\alpha$ -テトラロン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.37 mmol)から、化合物 27(324 mg, 78%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.89 (s, 3H), 2.09-2.22 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 2H), 2.97-3.08 (m, 1H), 7.01 (br d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.40 (br d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 9.24 (br s, 1H)

【0111】

## 参考例 25 (化合物 28)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、 $\beta$ -テトラロン(607 mg, 4.15 mmol) およびチオセミカルバジド(379 mg, 4.16 mmol)から、 $\beta$ -テトラロン=チオセミカルバゾン(684 mg, 75%)を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた  $\beta$ -テトラロン=チオセミカルバゾン(334 mg, 1.53 mmol)から、化合物 28 (301 mg, 65%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.12 (s, 3H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.14 (br d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 3.23-3.41 (m, 1H), 4.38 (br d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.99-7.00 (m, 1H), 7.02-7.25 (m, 3H), 8.42 (br s, 1H)

## 【0112】

## 参考例 26 (化合物 29)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、1-インダノン(1.06 g, 8.00 mmol) およびチオセミカルバジド(740 mg, 8.12 mmol)から、1-インダノン=チオセミカルバゾン(1.54 g, 94%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.85-2.89 (m, 2H), 3.03-3.08 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.87 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 10.2 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-インダノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.46 mmol)から、化合物 29 (184 mg, 44%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.17 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.96-3.07 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 1H), 9.60 (br s, 1H)

## 【0113】

## 参考例 27 (化合物 30)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、シクロヘキサノン(393 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド(364 mg, 3.99 mmol)から、シクロヘキサノン=チオセミカルバゾン(479 mg, 70%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.55 (br s, 6H), 2.19-2.23 (m, 2H), 2

.38 (br s, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 10.13 (br s, 1H)

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたシクロヘキサノン=チオセミカルバゾン (200 mg, 1.17 mmol) から、化合物 30 (214 mg, 72%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.25-1.53 (m, 3H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.81-1.86 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.90-3.01 (m, 2H), 7.95 (br s, 1H)

【0114】

参考例 28 (化合物 31)

参考例 1 の工程 1 および工程 2 と同様にして、2-ノルボルナノン (452 mg, 4.10 mmol) およびチオセミカルバジド (377 mg, 4.14 mmol) から、化合物 31 (214 mg, 20%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.32-1.67 (m, 5H), 1.76-1.89 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (br s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.26 (br s, 1H), 3.60 (br d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H)

【0115】

参考例 29 (化合物 32)

参考例 1 の工程 1 および工程 2 と同様にして、1'-アセトナフトン (344 mg, 2.02 mmol) およびチオセミカルバジド (190 mg, 2.08 mmol) から、化合物 32 (214 mg, 32%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 7.45-7.65 (m, 4H), 7.89-7.99 (m, 3H), 11.50 (br s, 1H)

【0116】

参考例 30 (化合物 33)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2'-アセトナフトン (342 mg, 2.10 mmol) およびチオセミカルバジド (189 mg, 2.07 mmol) から、2'-アセトナフトン=チオセミカルバゾン (448 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.42 (s, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.86-8.05 (m, 4H), 8.28-8.34 (m, 3H), 10.28 (br s, 1H)

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-アセトナフトン

＝チオセミカルバゾン(250 mg, 1.03 mmol)から、化合物 33 (302 mg, 90%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.85-7.95 (m, 4H), 11.68 (br s, 1H)

【0117】

参考例 31 (化合物 34) .

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセチルピリジン(485 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(369 mg, 4.05 mmol)から、1-(2-ピリジル)エタノン＝チオセミカルバゾン(694 mg, 88%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.38 (s, 3H), 7.37 (br t,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 7.78 (br t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.41 (br d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.56 (br d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 10.31 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(2-ピリジル)エタノン＝チオセミカルバゾン(304 mg, 1.56 mmol)から、化合物 34 (160 mg, 37%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.09 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 7.17 (br t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.38 (br d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (br t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.58 (br d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H)

【0118】

参考例 32 (化合物 35)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3-アセチルピリジン(484 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(388 mg, 4.00 mmol)から、1-(3-ピリジル)エタノン＝チオセミカルバゾン(722 mg, 93%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.32 (s, 3H), 7.32-7.42 (m, 1H), 8.07 (br s, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.54-8.57 (m, 1H), 9.09 (br s, 1H), 10.32 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(3-ピリジル)エタノン＝チオセミカルバゾン(205 mg, 1.05 mmol)から、化合物 35 (213 mg, 72%)を得た。



$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.14 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 7.31 (br dd,  $J = 5.4, 7.9$  Hz, 1H), 7.75 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.52 (br d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.72 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H)

## 【0119】

## 参考例 33 (化合物 36)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4-アセチルピリジン (507 mg, 4.19 mmol) およびチオセミカルバジド (408 mg, 4.46 mmol) から、1-(4-ピリジル) エタノン=チオセミカルバゾン (722 mg, 95%) を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(4-ピリジル) エタノン=チオセミカルバゾン (318 mg, 1.64 mmol) から、化合物 36 (389 mg, 85%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.16 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 7.30 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 8.46 (br s, 1H), 8.60 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H)

## 【0120】

## 参考例 34 (化合物 37)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、アセチルピラジン (489 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (366 mg, 4.00 mmol) から、1-ピラジニルエタノン=チオセミカルバゾン (714 mg, 92%) を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-ピラジニルエタノン=チオセミカルバゾン (400 mg, 2.05 mmol) から、化合物 37 (489 mg, 85%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.16 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 8.06 (br s, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.52 (dd,  $J = 1.7, 2.7$  Hz, 1H), 8.71 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H)

## 【0121】

## 参考例 35 (化合物 38)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセチルピロール (437 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (374 mg, 4.09 mmol) から、1-(2-ピロリル) エタノン=チオセミカルバゾン (408 mg, 55%) を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1 - (2 - ピロリル) エタノン=チオセミカルバゾン (314 mg, 1.72 mmol) から、化合物 3 8 (504 mg, 95%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 6.17-6.22 (m, 2H), 7.11 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H)

【0122】

参考例 3 6 (化合物 3 9)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2 - アセチルフラン (444 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (368 mg, 4.03 mmol) から、1 - (2 - フリル) エタノン=チオセミカルバゾン (441 mg, 60%) を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1 - (2 - フリル) エタノン=チオセミカルバゾン (180 mg, 0.982 mmol) から、化合物 3 9 (217 mg, 83%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 6.31 (m, 2H), 7.36 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H)

【0123】

参考例 3 7 (化合物 4 0)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2 - アセチルチオフェン (521 mg, 4.13 mmol) およびチオセミカルバジド (376 mg, 4.11 mmol) から、1 - (2 - チエニル) エタノン=チオセミカルバゾン (636 mg, 78%) を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1 - (2 - チエニル) エタノン=チオセミカルバゾン (498 mg, 2.50 mmol) から、化合物 4 0 (549 mg, 78%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.07 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 6.89 (br t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 6.9, 7.2$  Hz, 1H), 7.24 (br d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 8.81 (br s, 1H)

【0124】

参考例 3 8 (化合物 4 1)

参考例 8 と同様にして、参考例 3 7 で得られた化合物 4 0 (260 mg, 0.918 mmol)

から、化合物 4 1 (148 mg, 52%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.36 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.92 (br q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 6.91 (br t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.06 (br d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.24 (br d,  $J = 5.2$  Hz, 1H)

【0125】

参考例 39 (化合物 4 2)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセチル-3-メチルチオフェン (561 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (374 mg, 4.09 mmol) から、1-(3-メチル-2-チエニル) エタノン=チオセミカルバゾン (410 mg, 48%) を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(3-メチル-2-チエニル) エタノン=チオセミカルバゾン (260 mg, 1.22 mmol) から、化合物 4 2 (335 mg, 93%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.02 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 6.78 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 9.37 (br s, 1H)

【0126】

参考例 40 (化合物 4 3)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、1-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) エタノン (705 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (370 mg, 4.05 mmol) から、1-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) エタノン=チオセミカルバゾン (990 mg, 99%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.40 (s, 3H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.81-7.90 (m, 3H), 8.42 (br s, 1H), 10.56 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) エタノン=チオセミカルバゾン (500 mg, 2.01 mmol) から、化合物 4 3 (599 mg, 90%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.04 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.79 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.89 (br d,  $J = 7.8$

Hz, 1H), 11.75 (br s, 1H)

【0127】

参考例 4 1 (化合物 4 4)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3-アセチルチオフエン(520 mg, 4.12 mmol)およびチオセミカルバジド(366 mg, 4.00 mmol)から、1-(3-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(839 mg, 98%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.27 (s, 3H), 7.52 (br d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.83 (br d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 10.08 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(3-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(458 mg, 2.30 mmol)から、化合物 4 4 (540 mg, 83%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.02 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 7.05 (br d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.47 (br d,  $J = 6.0$  Hz, 1H)

【0128】

参考例 4 2 (化合物 4 5)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセチルチアゾール(379 mg, 4.15 mmol)およびチオセミカルバジド(366 mg, 4.00 mmol)から、1-(2-チアゾリル)エタノン=チオセミカルバゾン(711 mg, 90%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.42 (s, 3H), 7.67 (br s, 1H), 7.79 (br d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.87 (br d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.51 (br s, 1H), 10.65 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(2-チアゾリル)エタノン=チオセミカルバゾン(374 mg, 1.87 mmol)から、化合物 4 5 (374 mg, 45%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.03 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 7.74-7.79 (m, 2H), 11.70 (br s, 1H)

【0129】

## 参考例 4 3 (化合物 4 6)

参考例 1 の工程 1 および工程 2 と同様にして、2'-メチルアセトフェノン(627 mg, 4.67 mmol)およびチオセミカルバジド(374 mg, 4.09 mmol)から、化合物 4 6 (141 mg, 10%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.99 (br s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 8.90 (br s, 1H)

【0130】

## 参考例 4 4 (化合物 4 7)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3'-メチルアセトフェノン(540 mg, 4.02 mmol)およびチオセミカルバジド(369 mg, 4.04 mmol)から、3'-メチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(791 mg, 89%)を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-メチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.36 mmol)から、化合物 4 7 (316 mg, 79%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.90 (br s, 1H)

【0131】

## 参考例 4 5 (化合物 4 8)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4'-メチルアセトフェノン(536 mg, 3.99 mmol)およびチオセミカルバジド(382 mg, 4.19 mmol)から、4'-メチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(767 mg, 93%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.27 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.18 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 10.15 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-メチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 0.965 mmol)から、化合物 4 8 (224 mg, 80%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.06 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 7.13 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8

.40 (br s, 1H)

【0132】

参考例 46 (化合物 49)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2'-エチルプロピオフェノン(649 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(378 mg, 4.14 mmol)から、2'-エチルプロピオフェノン=チオセミカルバゾン(672 mg, 71%)を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-エチルプロピオフェノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.27 mmol)から、化合物 49 (759 mg, 88%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.13 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 7.13 (br t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.51 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.87 (br s, 1H)

【0133】

参考例 47 (化合物 50)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2'-メトキシアセトフェノン(601 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(366 mg, 4.00 mmol)から、2'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(891 mg, 92%)を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(50.0 mg, 0.224 mmol)から、化合物 50 (64.0 mg, 93%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.08 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.90 (br t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.91 (br d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.06 (br d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.27 (br t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H)

【0134】

参考例 48 (化合物 51)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3'-メトキシアセトフェノン(601 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(377 mg, 4.12 mmol)から、3'-メトキ

シアセトフェノン=チオセミカルバゾン(713 mg, 58%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.96 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.30 (br t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.46 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 10.18 (br s, 1H)

工程2: 参考例1の工程2と同様にして、上記で得られた3'-メトキシシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(500 mg, 2.24 mmol)から、化合物51(419 mg, 71%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.10 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.78 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 7.01 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.25 (br t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 9.48 (br s, 1H)

#### 【0135】

参考例49 (化合物52)

工程1: 参考例1の工程1と同様にして、4'-メトキシシアセトフェノン(362 mg, 2.41 mmol)およびチオセミカルバジド(225 mg, 2.46 mmol)から、4'-メトキシシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(448 mg, 83%)を得た。

工程2: 参考例1の工程2と同様にして、上記で得られた4'-メトキシシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 0.896 mmol)から、化合物52(248 mg, 90%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.06 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.84 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.56 (br s, 1H)

#### 【0136】

参考例50 (化合物53)

工程1: 参考例1の工程1と同様にして、2'-フルオロアセトフェノン(558 mg, 4.04 mmol)およびチオセミカルバジド(385 mg, 4.12 mmol)から、2'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(704 mg, 83%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.29 (s, 3H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.30 (br s, 1H), 10.34 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 0.948 mmol)から、化合物 53 (199 mg, 71%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.05 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.01-7.12 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 8.68 (br s, 1H)

【0137】

参考例 51 (化合物 54)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3'-フルオロアセトフェノン(553 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(372 mg, 4.07 mmol)から、3'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(772 mg, 92%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.29 (s, 3H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.69 (br d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.88 (br d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 10.24 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(233 mg, 1.10 mmol)から、化合物 54 (242 mg, 74%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.08 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.92-6.99 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 8.54 (br s, 1H)

【0138】

参考例 52 (化合物 55)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4'-フルオロアセトフェノン(553 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(376 mg, 4.11 mmol)から、4'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(769 mg, 91%)を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(208 mg, 0.986 mmol)から、化合物 55 (251 mg, 86%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.14 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 8.09 (br s, 1H)



## 【0139】

## 参考例 53 (化合物 56)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2'-クロロアセトフェノン(344 mg, 2.23 mmol)およびチオセミカルバジド(194 mg, 2.12 mmol)から、2'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(362 mg, 58%)を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 1.14 mmol)から、化合物 56 (347 mg, 97%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.98 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 9.05 (br s, 1H)

## 【0140】

## 参考例 54 (化合物 57)

参考例 8 と同様にして、参考例 53 で得られた化合物 56 (200 mg, 1.14 mmol)から、化合物 57 (347 mg, 97%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.35 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.91-3.93 (br s, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H)

## 【0141】

## 参考例 55 (化合物 58)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3'-クロロアセトフェノン(319 mg, 2.06 mmol)およびチオセミカルバジド(188 mg, 2.06 mmol)から、3'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(211 mg, 45%)を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 1.14 mmol)から、化合物 58 (347 mg, 97%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.01 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 7.29-7.41 (m, 4H), 11.68 (br s, 1H)

## 【0142】

## 参考例 56 (化合物 59)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4'-クロロアセトフェノン(344 mg, 2.23 mmol)およびチオセミカルバジド(194 mg, 2.06 mmol)から、4'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(362 mg, 58%)を得た。

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(164 mg, 0.720 mmol)から、化合物 59(193 mg, 86%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.11 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.30 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.34 (br s, 1H)

【0143】

参考例 57 (化合物 60)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2'-ブロモアセトフェノン(415 mg, 2.08 mmol)およびチオセミカルバジド(190 mg, 2.08 mmol)から、2'-ブロモアセトフェノン=チオセミカルバゾン(392 mg, 69%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.28 (s, 3H), 7.29-7.76 (m, 5H), 8.25 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H)

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-ブロモアセトフェノン=チオセミカルバゾン(254 mg, 0.933 mmol)から、化合物 60(328 mg, 99%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.13 (br t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.30 (br t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.47 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.62 (br s,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.86 (br s, 1H)

【0144】

参考例 58 (化合物 61)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2'-ヒドロキシアセトフェノン(544 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(377 mg, 4.12 mmol)から、2'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(649 mg, 78%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.31 (s, 3H), 6.85 (br t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.88 (br d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.25 (br t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.53 (br d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H),

10.35 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (233 mg, 1.10 mmol) から、化合物 6 1 (322 mg, 70%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.12 (br d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (br t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (br t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (br d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 10.20 (br s, 1H)

【0145】

参考例 59 (化合物 6 2)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3'-ヒドロキシアセトフェノン (546 mg, 4.01 mmol) およびチオセミカルバジド (379 mg, 4.15 mmol) から、3'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (654 mg, 78%) を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (262 mg, 1.25 mmol) から、化合物 6 2 (351 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.96 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 7.07 (br d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 7.32 (br d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (br t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 9.24 (br s, 1H)

【0146】

参考例 60 (化合物 6 3)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3'-ヒドロキシベンズアルデヒド (488 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (378 mg, 4.15 mmol) から、3'-ヒドロキシベンズアルデヒド=チオセミカルバゾン (732 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.80 (m, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 11.35 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-ヒドロキシベンズアルデヒド=チオセミカルバゾン (300 mg, 1.43 mmol) から、化合物 6 3 (322

mg, 70%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.18 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 7.04 (br d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.19 (br d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.31 (br t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H)

【0147】

参考例 61 (化合物 64)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4'-ヒドロキシアセトフェノン (544 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (387 mg, 4.25 mmol) から、4'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (830 mg, 99%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.23 (s, 3H), 6.75 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.78 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 9.75 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン (202 mg, 0.965 mmol) から、化合物 64 (199 mg, 61%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 7.07 (br d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.43 (br d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.99 (br s, 1H)

【0148】

参考例 62 (化合物 65)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2'-ニトロアセトフェノン (673 mg, 4.08 mmol) およびチオセミカルバジド (365 mg, 3.99 mmol) から、2'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (785 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.27 (s, 3H), 7.32 (br s, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 2H), 7.96 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 10.52 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (431 mg, 1.81 mmol) から、化合物 65 (548 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.04 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 7.49–7.71 (m, 4H), 11.73 (br s, 1H)

【0149】

参考例 63 (化合物 66)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3'-ニトロアセトフェノン (661 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (370 mg, 4.05 mmol) から、3'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (910 mg, 75%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.37 (s, 3H), 7.67 (br t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.23 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.43 (br s,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.61 (br s, 1H), 10.40 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (506 mg, 2.12 mmol) から、化合物 66 (409 mg, 60%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.53 (br t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.73 (br d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.15 (br d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.30 (br s, 2H)

【0150】

参考例 64 (化合物 67)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4'-ニトロアセトフェノン (350 mg, 2.12 mmol) およびチオセミカルバジド (195 mg, 2.13 mmol) から、4'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (475 mg, 94%) を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (397 mg, 1.67 mmol) から、化合物 67 (216 mg, 40%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.59 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.30 (br s, 1H)

【0151】

参考例 65 (化合物 68)

参考例 58 で得られた化合物 61 (118 mg, 0.352 mmol) をメタノール (5 mL) に溶

解し、炭酸カリウム(200 mg, 1.48 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させた後、水および 1 mol/L塩酸を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた黄色油状物をメタノール(3 mL)に溶解し、ジイソプロピルエーテル(10 mL)を加え、生じた結晶を濾取し、乾燥して化合物 68 (96.9 mg, 94%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.98 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.72 (br t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.83 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.88 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.10 (br t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 9.95 (br s, 1H), 11.45 (br s, 1H)

#### 【0152】

参考例 66 (化合物 69)

参考例 65 と同様にして、参考例 59 で得られた化合物 62 (140 mg, 0.417 mmol) から、化合物 69 (101 mg, 82%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.66 (br t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.76 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.13 (br t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 9.46 (br s, 1H), 11.60 (br s, 1H)

#### 【0153】

参考例 67 (化合物 70)

参考例 65 と同様にして、参考例 61 で得られた化合物 64 (110 mg, 0.328 mmol) から、化合物 70 (88 mg, 91%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.00 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.71 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 9.48 (br s, 1H), 11.6 (br s, 1H)

#### 【0154】

参考例 68 (化合物 71)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3-アセチルベンゾニトリル(581 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(370 mg, 4.05 mmol)から、3'-シアノアセトフェノン=チオセミカルバゾン(863 mg, 99%)を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-シアノアセトフェノン=チオセミカルバゾン (300 mg, 1.34 mmol) から、化合物 71 (274 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.08 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.71 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H)

【0155】

参考例 69 (化合物 72)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4-アセチルベンゾニトリル (290 mg, 2.0 mmol) およびチオセミカルバジド (185 mg, 2.02 mmol) から、4'-シアノアセトフェノン=チオセミカルバゾン (430 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.30 (s, 3H), 7.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.12 (br s, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.40 (br s, 1H), 10.51 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-シアノアセトフェノン=チオセミカルバゾン (380 mg, 1.74 mmol) から、化合物 72 (494 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 7.54 (d,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 11.73 (br s, 1H)

【0156】

参考例 70 (化合物 73)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3'-トリフルオロメチルアセトフェノン (765 mg, 4.07 mmol) およびチオセミカルバジド (370 mg, 4.05 mmol) から、3'-トリフルオロメチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン (888 mg, 63%) を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-トリフルオロメチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン (300 mg, 1.15 mmol) から、化合物 73 (270 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.01 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 7.43 (br t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.52 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.63 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H)

## 【0157】

## 参考例 7 1 (化合物 7 4)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセチル安息香酸(381 mg, 4.17 mmol)およびチオセミカルバジド(381 mg, 4.17 mmol)から、2'-カルボキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(489 mg, 52%)を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-カルボキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(363 mg, 1.53 mmol)から、化合物 7 4 (313 mg, 64%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.04 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.20-3.30 (br s, 1H), 7.88-8.15 (m, 3H), 8.32-8.33 (br m, 1H)

## 【0158】

## 参考例 7 2 (化合物 7 5)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2', 6'-ジメトキシアセトフェノン(606 mg, 3.98 mmol)およびチオセミカルバジド(374 mg, 4.09 mmol)から、2', 6'-ジメトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(747 mg, 83%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.09 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 6.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.44 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2', 6'-ジメトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(363 mg, 1.61 mmol)から、化合物 7 5 (441 mg, 89%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.02 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 6.53 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.15 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.70 (br s, 1H)

## 【0159】

## 参考例 7 3 (化合物 7 6)



工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン(613 mg, 4.03 mmol)およびチオセミカルバジド(376 mg, 4.11 mmol)から、3', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(707 mg, 78%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.20 (s, 3H), 6.25 (br s, 1H), 6.69 (br s, 2H), 7.64 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 9.29 (br s, 2H), 10.19 (br s, 1H)

工程 2 : 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(622 mg, 2.76 mmol) から白色粉体を得た。得られた白色粉体をメタノール(120 mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.2 g, 8.68 mmol)を加え、1.5時間激しく攪拌した。反応液を濾過し濾液から溶媒を減圧留去後、残渣に酢酸エチルを加え、得られた溶液を1 mol/L 塩酸、次いで水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液から溶媒を減圧留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、減圧加熱乾燥して化合物 76 (591 mg, 69%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 6.10 (br s, 1H), 6.16 (br s, 2H), 9.27 (br s, 2H), 11.59 (br s, 1H)

#### 【0160】

参考例 74 (化合物 77)

工程 1 : 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3', 4'-ジヒドロキシアセトフェノン(606 mg, 3.98 mmol)およびチオセミカルバジド(374 mg, 4.09 mmol)から、3', 4'-ジヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(747 mg, 83%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.20 (s, 3H), 6.72 (br d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.18 (br d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 8.18 (br s, 2H), 9.09 (br s, 2H), 10.09 (br s, 1H)

工程 2 : 参考例 73 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3', 4'-ジヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(363 mg, 1.61 mmol)から、化合物 77 (441 mg, 89%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.01 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 6.62 (br t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.66 (br d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 11.56 (br s, 1H)

## 【0161】

## 参考例 75 (化合物 78)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2', 4'-ジメチルアセトフェノン (598 mg, 4.04 mmol) およびチオセミカルバジド (366 mg, 4.00 mmol) から、2', 4'-ジメチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン (110 mg, 12%) を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2', 4'-ジメチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン (100 mg, 0.452 mmol) から、化合物 78 (107 mg, 77%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.03 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.86 (br s, 1H), 6.92 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H)

## 【0162】

## 参考例 76 (化合物 79)

工程 1: ヒドラジン-水和物 (1.00 mL, 20.6 mmol) のアセトニトリル (5.00 mL) 溶液にアリルイソチオシアネート (2.00 mL, 20.4 mmol) を加え、60℃で30分間攪拌した。反応液にジエチルエーテル (50 mL) を加え、析出した固体を濾取した。濾取した固体を乾燥して 4-アリルチオセミカルバジド (1.22 g, 46%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.11 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.47 (br s, 2H), 5.03 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 5.08 (d,  $J = 19.1$  Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 7.88 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H)

工程 2: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、アセトフェノン (1.09 mL, 9.34 mmol) および上記で得られた 4-アリルチオセミカルバジド (1.22 g, 9.31 mmol) から、アセトフェノン=4-アリルチオセミカルバゾン (1.74 g, 80%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.31 (s, 3H), 4.25 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 5.10 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 2H), 8.61 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 10.3 (br

s, 1H)

工程 3: 上記で得られたアセトフェノン=4-アリルチオセミカルバゾン (30 mg, 0.11 mmol) をクロロホルム (0.5 mL) に溶解し、塩化アセチル (0.17 mL, 2.32 mmol)、ピリジン (0.190 mL, 2.31 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、化合物 79 (25 mg, 89%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.26 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.47-4.53 (m, 2H), 5.24 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 5.29 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H)

FAB-MS ( $m/z$ ): 318 ( $M^+ + 1$ )

#### 【0163】

参考例 77 (化合物 80 および化合物 81)

工程 1: 参考例 76 の工程 3 と同様にして、参考例 76 の工程 2 で得られたアセトフェノン=4-アリルチオセミカルバゾン (694 mg, 2.97 mmol)、塩化イソブチリル (0.63 mL, 5.97 mmol) およびピリジン (0.43 mL, 5.26 mmol) から、化合物 80 (42 mg, 5%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.25 (quin.,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.84-4.00 (m, 3H), 5.19 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 5.26 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 7.20-7.49 (m, 5H)

工程 2: 参考例 15 と同様にして、上記で得られた化合物 80 (623 mg, 2.05 mmol) と塩化アセチル (0.59 mL, 8.30 mmol) およびピリジン (0.77 mL, 8.28 mmol) から、化合物 81 (527 mg, 74%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.21 (quin.,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.51 (br s., 2H), 5.25 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.30 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 5.

93 (m, 1H), 7.20-7.42 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 346 (M<sup>+</sup>+1)

【0164】

参考例 78 (化合物 82)

参考例 76 の工程 3 と同様にして、参考例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン = チオセミカルバゾン (306 mg, 1.59 mmol)、ピバロイルクロリド (0.40 mL, 3.21 mmol) およびピリジン (0.26 mL, 3.22 mmol) から、化合物 82 (269 mg, 47%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 7.20-7.46 (m, 5H), 7.90 (m, 1H)

AP-MS (m/z) : 360 (M<sup>+</sup>-1)

【0165】

参考例 79 (化合物 83 および化合物 84)

工程 1 : 参考例 12 と同様にして、参考例 18 で得られた化合物 21 (1.00 g, 2.88 mmol) から、化合物 83 (537 mg, 67%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.90 (br, 1H), 7.20-7.43 (m, 5H)

工程 2 : 参考例 15 と同様にして、上記で得られた化合物 83 (536 mg, 1.93 mmol)、塩化アセチル (0.28 mL, 3.87 mmol) およびピリジン (0.32 mL, 3.90 mmol) から、化合物 84 (233 mg, 38%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.28 (quin., J = 6.9 Hz, 1H), 3.46 (br s, 3H), 7.20-7.43 (m, 5H)

FAB-MS (m/z) : 320 (M<sup>+</sup>+1)

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S) : 実測値 (%) C; 60.16, H; 6.63, N; 13.15、計算値 (%) C; 60.27, H; 6.73, N; 13.20

【0166】

参考例 80 (化合物 85)

参考例 1 の工程 2 と同様にして、参考例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン＝チオセミカルバゾン(517 mg, 2.68 mmol)および無水イソ酪酸(2.22 mL, 13.4 mmol)から、化合物 8 5 (176 mg, 20%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (d,  $J = 2.6$  Hz, 3H), 1.12 (d,  $J = 2.6$  Hz, 3H), 1.21 (d,  $J = 2.6$  Hz, 3H), 1.23 (d,  $J = 2.6$  Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.50 (quin.,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.20 (quin.,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.20–7.48 (m, 5H), 7.98 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 334 ( $M^{+}+1$ )

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ): 実測値(%) C; 61.23, H; 6.95, N; 12.60、計算値(%) C; 61.22, H; 6.93, N; 12.63

#### 【0167】

参考例 8 1 (化合物 8 6 および化合物 8 7)

工程 1: 参考例 1 1 と同様にして、参考例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン＝チオセミカルバゾン(1.01 g, 5.22 mmol)、無水イソ酪酸(1.73 mL, 10.4 mmol)およびピリジン(0.84 mL, 10.4 mmol)から、化合物 8 6 (588 mg, 43%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.11 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.21 (quin.,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.12 (br s, 2H), 7.20–7.40 (m, 5H)

工程 2: 参考例 1 5 と同様にして、上記で得られた化合物 8 6 (256 mg, 0.97 mmol)および無水酢酸(0.46 mL, 4.88 mmol)から、化合物 8 7 (47 mg, 16%)を得た。

。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.47 (quin.,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.20–7.50 (m, 5H)

#### 【0168】

参考例 8 2 (化合物 8 8)

参考例 1 5 と同様にして、参考例 1 1 で得られた化合物 1 4 (502 mg, 2.14 mmol)および無水イソ酪酸(1.77 mL, 10.7 mmol)から、化合物 8 8 (53 mg, 8%)を得た。

。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.48 (quin.,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.20-7.46 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 306 ( $M^+ + 1$ )

【0169】

参考例 83 (化合物 89)

参考例 15 と同様にして、参考例 11 で得られた化合物 14 (303 mg, 1.29 mmol)、シクロペンタンカルボニルクロリド (0.32 mL, 2.59 mmol) およびピリジン (0.21 mL, 2.60 mmol) から、化合物 89 (274 mg, 64%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.95 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.65 (quin.,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 8.04 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 330 ( $M^+ - 1$ )

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ ): 実測値(%) C; 60.30, H; 6.49, N; 12.41、計算値(%) C; 60.45, H; 6.49, N; 12.05

【0170】

参考例 84 (化合物 90 および化合物 91)

工程 1: 参考例 11 と同様にして、参考例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン = チオセミカルバゾン (507 mg, 2.63 mmol)、無水イソ吉草酸 (1.05 mL, 5.30 mmol) およびピリジン (0.43 mL, 5.26 mmol) から、化合物 90 (123 mg, 13%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.82-1.00 (m, 6H), 2.12 (quin.,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.45 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 4.34 (br, 2H), 7.20-7.48 (m, 5H)

工程 2: 参考例 15 と同様にして、上記で得られた化合物 90 (105 mg, 0.38 mmol)、塩化イソブチリル (0.08 mL, 0.76 mmol) およびピリジン (0.06 mL, 0.80 mmol) から、化合物 91 (128 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.18 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 2.37 (s

, 3H), 2.50 (quin,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.20 (quin,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.20-7.48 (m, 5H), 7.98 (br s, 1H)

【0171】

参考例 85 (化合物 92)

工程 1: アセトフェノン (4.00 mL, 34.3 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に、ヒドラジン-水和物 (6.67 mL, 138 mmol) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル /  $n$ -ヘキサン = 1/2) にて精製し、アセトフェノン = ヒドラゾン (5.39 g, ~100%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.00 (s, 3H), 5.34 (br s, 2H), 7.22-7.60 (m, 5H)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 11.3, 125.1, 127.7, 127.9, 139.1, 146.7

工程 2: チオシアン酸アンモニウム (3.40 g, 44.6 mmol) のアセトン (20 mL) 溶液に、塩化アセチル (2.80 mL, 37.1 mmol) を加え、70°C で 10 分間攪拌した。反応液に上記で得られたアセトフェノン = ヒドラゾン (5.36 g, 40.0 mmol) を加え、20 分間加熱還流した。反応液を冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル /  $n$ -ヘキサン = 1/2) にて精製し、アセトフェノン = 4-アセチルチオセミカルバゾン (148mg, 2%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 2H), 11.6 (br s, 1H), 13.6 (br s, 1H)

工程 3: 参考例 76 の工程 3 と同様にして、上記で得られたアセトフェノン = 4-アセチルチオセミカルバゾン (30 mg, 0.13 mmol)、ピバロイルクロリド (32  $\mu$ L, 0.26 mmol) およびピリジン (20  $\mu$ L, 0.26 mmol) から化合物 92 (36 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.23-7.46 (m, 5H), 8.13 (br s, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 24.0, 27.2, 39.4, 80.5, 125.1, 128.0, 128.6, 143.0, 143.1, 169.0, 176.7

AP-MS ( $m/z$ ): 318 ( $M^+ + 1$ )

【0172】

参考例 86 (化合物 93)

参考例 1 の工程 2 と同様にして、参考例 11 で得られた化合物 14 (201 mg, 0.853 mmol) およびピバロイルクロリド (0.21 mL, 1.71 mmol) から、化合物 93 (123 mg, 45%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.20–7.51 (m, 5H), 8.10 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 319 ( $M^+ + 1$ )

【0173】

参考例 87 (化合物 94)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、プロピオフェノン (382 mg, 4.18 mmol) およびチオセミカルバジド (541 mg, 3.92 mmol) から、プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (759 mg, 88%) を得た。

工程 2: 参考例 76 の工程 3 と同様にして、上記で得られたプロピオフェノン=チオセミカルバゾン (256 mg, 1.24 mmol)、ピバロイルクロリド (597  $\mu\text{L}$ , 4.84 mmol) およびピリジン (391  $\mu\text{L}$ , 4.84 mmol) から、化合物 94 (270 mg, 58%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.15 (dd,  $J = 7.1, 7.3$  Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.29 (qd,  $J = 7.3, 14.6$  Hz, 1H), 3.10 (qd,  $J = 7.1, 14.6$  Hz, 1H), 7.21–7.40 (m, 5H), 8.31 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 377 ( $M^+ + 1$ )

【0174】

参考例 88 (化合物 95)

工程 1: 2-アミノアセトフェノン塩酸塩 (6.10 g, 35.5 mmol) をジクロロメタン (60 mL) に溶解し、トリエチルアミン (7.56 g, 74.9 mmol) を加えた。この溶液を 0°C に冷却し、メタンスルホニルクロリド (2.84 mL, 36.5 mmol) を加え、同温



度で5分間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応液に水、1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム(5 mL)に懸濁させ、攪拌した後、結晶を濾取し、2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(4.58 g, 57%)を得た。

工程2: 参考例1の工程1と同様にして、上記で得られた2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(4.58 g, 20.2 mmol)およびチオセミカルバジド(1.84 g, 20.2 mmol)から、2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(3.08 g, 51%)を得た。

工程3: 参考例76の工程3と同様にして、上記で得られた2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(1.31 g, 4.36 mmol)、ピバロイルクロリド(2.10 g, 17.4 mmol)およびピリジン(1.38 g, 17.4 mmol)から、化合物95(1.81 g, 91%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 2.97 (s, 3H), 3.98 (dd,  $J = 5.3, 13.8$  Hz, 1H), 4.64 (dd,  $J = 8.5, 13.8$  Hz, 1H), 5.10 (br dd,  $J = 5.3, 8.5$  Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H), 7.93 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 453 ( $M^+-1$ )

#### 【0175】

参考例89(化合物96)

工程1: 参考例1の工程1と同様にして、参考例88の工程1で得られた2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(209 mg, 0.98 mmol)および4-メチルチオセミカルバジド(106 mg, 1.00 mmol)から、2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン(122 mg)を得た。

工程2: 参考例76の工程3と同様にして、上記で得られた2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン(122 mg, 0.41 mmol)、ピバロイルクロリド(128  $\mu\text{L}$ , 1.04 mmol)およびピリジン(80  $\mu\text{L}$ , 1.04 mmol)から、化合物96(68 mg, 15%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 2.95 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.94 (dd,  $J = 13.9, 6.4$  Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 13.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.11 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.21-7.38 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ): 467 ( $M^+-1$ )

【0176】

参考例 90 (化合物 97)

工程 1: 参考例 88 の工程 1 と同様にして、2-アミノアセトフェノン塩酸塩(714 mg, 4.16 mmol)、トリエチルアミン(1.45 mL, 10.4 mmol)およびエタンスルホニルクロリド(0.434 mL, 4.58 mmol)から、2-(エチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(367 mg, 39%)を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2-(エチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(367 mg, 1.61 mmol)およびチオセミカルバジド(147 mg, 1.61 mmol)から、2-(エチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(327 mg, 43%)を得た。

工程 3: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、2-(エチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(99 mg, 0.330 mmol)、ピバロイルクロリド(162  $\mu$ L, 1.32 mmol)およびピリジン(130  $\mu$ L, 1.58 mmol)から、化合物 97 (39 mg, 25%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26 (s, 9H), 1.28 (t,  $J = 7.8$  Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 3.09 (m, 2H), 3.97 (dd,  $J = 5.1, 13.5$  Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J = 8.1, 13.5$  Hz, 1H), 4.99 (br dd,  $J = 5.1, 8.1$  Hz, 1H), 7.25–7.38 (br s, 5H), 7.93 (br s, 1H)

【0177】

参考例 91 (化合物 98)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、2-メトキシアセトフェノン(288 mg, 1.92 mmol)およびチオセミカルバジド(179 mg, 1.96 mmol)から、2-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(367 mg, 62%)を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(128 mg, 0.573 mmol)、ピバロイルクロリド(211  $\mu$ L, 1.72 mmol)およびピリジン(152  $\mu$ L, 1.88 mmol)から、化合物 98 (132 mg, 59%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 3.51 (s, 3H)

), 4.36 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.24–7.38 (m, 5H), 7.88 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 392 ( $M^+ + 1$ )

【0178】

#### 参考例 92 (化合物 99)

工程1: メタンスルホンアミド(0.476 g, 5.00 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解し、60%水素化ナトリウム(0.275 g, 5.00 mmol)を加え、水冷下で20分間攪拌した。反応液に3-クロロプロピオフェノン(843 mg, 5.00 mmol)を加え、水冷下で1時間攪拌し、更に室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン(240 mg, 21%)を得た。

工程2: 参考例1の工程1と同様にして、上記で得られた3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン(388 mg, 1.71 mmol)およびチオセミカルバジド(156 mg, 1.71 mmol)から、3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(219 mg, 45%)を得た。

工程3: 参考例1の工程2と同様にして、上記で得られた3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 0.696 mmol)、ピバロイルクロリド(342  $\mu$ L, 2.78 mmol)およびピリジン(219  $\mu$ L, 2.78 mmol)から、化合物99(218 mg, 86%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.56–2.65 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.21–3.44 (m, 2H), 3.58–3.70 (m, 1H), 4.45 (br s, 1H), 7.28–7.37 (m, 5H), 7.97 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 467 ( $M^- - 1$ )

【0179】

#### 参考例 93 (化合物 100)

参考例76の工程3と同様にして、参考例92の工程2で得られた3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(173 mg, 0.604 mmol)

1)、塩化イソブチリル(316  $\mu$ L 3.02 mmol)およびピリジン(292  $\mu$ L, 3.62 mmol)から油状化合物を得た。この油状化合物をメタノール(10 mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.00 g, 7.24 mmol)を加え、1時間激しく攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、クロロホルム、水、1.0 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、化合物 100 (111 mg, 41%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.99–1.07 (m, 12H), 2.55–2.66 (m, 2H), 2.80–3.00 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.05–3.17 (m, 1H), 3.24–3.38 (m, 2H), 7.15 (br t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 7.24–7.39 (m, 5H), 11.6 (br s, 1H)

#### 【0180】

参考例 94 (化合物 101)

工程 1: 参考例 88 の工程 1 と同様にして、2-アミノアセトフェノン塩酸塩(5.47 g, 31.9 mmol)、トリエチルアミン(11.1 mL, 80.0 mmol)およびトリフルオロ無水酢酸(4.96 mL, 35.1 mmol)から、2-(トリフルオロアセチルアミノ)アセトフェノン(4.38 g, 59%)を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2-(トリフルオロアセチルアミノ)アセトフェノン(3.00 g, 13.0 mmol)およびチオセミカルバジド(1.18 g, 13.0 mmol)から、2-(トリフルオロアセチルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾンを得た。

工程 3: 参考例 76 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 2-(トリフルオロアセチルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン、ピバロイルクロリド(50 mmol, 6.16 mL)およびピリジン(60.0 mmol, 4.85 mL)から、化合物 101 (1.72 g, 28%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 3.95 (dd,  $J$  = 3.0, 13.5 Hz, 1H), 4.89 (dd,  $J$  = 3.7, 13.5 Hz, 1H), 7.15 (br d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.30–7.40 (m, 3H), 7.92 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 471 ( $M^-$ -1)

#### 【0181】

## 参考例 95 (化合物 102)

参考例 76 の工程 3 と同様にして、参考例 88 の工程 2 で得られた 2- (メチルスルホニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン (100 mg, 0.333 mmol)、塩化イソブチリル (140  $\mu$ L, 1.33 mmol) およびピリジン (108  $\mu$ L, 1.33 mmol) から、化合物 102 (64.6 mg, 39%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.19 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.25 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H), 1.29 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 3H), 4.01 (dd,  $J$  = 4.8, 14.2 Hz, 1H), 4.74 (dd,  $J$  = 7.8, 14.2 Hz, 1H), 5.37 (br s, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H)

## 【0182】

## 参考例 96 (化合物 103)

参考例 95 で得られた化合物 102 (40.0 mg, 0.0805 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解した。この溶液に炭酸カリウム (1.00 g, 7.24 mmol) を加え、1 時間激しく攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、クロロホルム、1 mol/L 塩酸、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 103 (24.2 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.13 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.18 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.21 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.23 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.98 (dd,  $J$  = 5.0, 13.9 Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J$  = 8.2, 13.9 Hz, 1H), 5.35 (br dd,  $J$  = 5.0, 8.2 Hz, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H)

## 【0183】

## 参考例 97 (化合物 104)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3- (ジメチルアミノ) プロピオフェノン (910 mg, 4.26 mmol) およびチオセミカルバジド (387 mg, 4.25 mmol) から、3- (ジメチルアミノ) プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (491 mg, 46%) を得た。

工程 2: 参考例 76 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 3- (ジメチルアミノ) プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (210 mg, 0.839 mmol)、ピバロイルクロリド (496  $\mu$ L, 3.78 mmol) およびピリジン (326  $\mu$ L, 3.78 mmol) から、化合物 104 (116 mg, 33%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 2.23-2.29 (m, 1H), 2.26 (br s, 3H), 2.27 (br s, 3H), 2.46 (ddd,  $J = 8.8, 4.3, 11.3$  Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H), 7.90 (br s, 1H)

【0184】

参考例 98 (化合物 105)

工程 1: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、3-カルボメトキシプロピオフェノン (8.13 g, 42.3 mmol) およびチオセミカルバジド (3.86 g, 42.3 mmol) から、3-カルボメトキシプロピオフェノン=チオセミカルバゾン (10.6 g, 94%) を得た。

工程 2: 参考例 76 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 3-カルボメトキシプロピオフェノン=チオセミカルバゾン (7.76 g, 29.2 mmol)、ピバロイルクロリド (14.4 mL, 117 mmol) およびピリジン (11.3 mL, 140 mmol) から、化合物 105 (9.70 g, 77%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 2.37 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 7.22-7.40 (m, 5H), 7.89 (br s, 1H)

【0185】

参考例 99 (化合物 106)

水酸化ナトリウム (2.7g, 67 mmol) を水 (23 mL) に溶解し、次いでメタノール (30 mL) を加え攪拌した。この溶液に参考例 98 で得られた化合物 105 (9.65 g, 22.3 mmol) を加え、5時間室温で攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸 (20 mL)、水 (30 mL) を加え、析出した白色結晶を濾取した。得られた結晶を水、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥し、化合物 106 (8.92 g, 96%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 2.43 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H), 7.92 (br s, 1H)

## 【0186】

参考例 100 (化合物 107)

参考例 99 で得られた化合物 106 (1.21 g, 2.88 mmol) を 0℃ に冷却し、オキサリルクロリド (5 mL) を加え、0℃ で 1 時間反応させた。反応液から溶媒を減圧留去し、残渣を真空乾燥した。残渣にテトラヒドロフランを加え、0℃ で攪拌した後、4 mol/L アンモニア-メタノール溶液 (5 mL, 20 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸 (20 mL) と水 (30 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した白色結晶を濾取した。得られた結晶を水、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥し、化合物 107 (8.92 g, 96%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.81–2.03 (m, 1H), 2.15–2.30 (m, 1H), 2.49–2.75 (m, 1H), 2.95–3.20 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 7.20–7.41 (m, 5H), 10.93 (br s, 2H)

## 【0187】

参考例 101 (化合物 108)

参考例 100 と同様にして、参考例 99 で得られた化合物 106 (0.104 g, 0.248 mmol)、オキサリルクロリド (5 mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.017 g, 0.245 mmol) およびトリエチルアミン (0.062 g, 0.614 mmol) から、化合物 108 (65 mg, 60%) を得た。

APCI-MS ( $m/z$ ): 433 ( $M^- - 1$ )

## 【0188】

参考例 102 (化合物 109)

参考例 100 と同様にして、参考例 99 で得られた化合物 106 (1.20 g, 2.86 mmol)、オキサリルクロリド (5 mL) および 4 mol/L メチルアミン-メタノール溶液 (10 mL, 40 mmol) から、化合物 109 (1.08 g, 87%) を得た。

AP-MS ( $m/z$ ): 431 ( $M^- - 1$ )

## 【0189】

参考例 103 (化合物 110)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3- (ジメチルアミノカルボニル) プロピオフェノン (4.00 g, 18.7 mmol) およびチオセミカルバジド (1.70 g, 18.7 mmol) から、3- (ジメチルアミノカルボニル) プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (3.67 g, 79%) を得た。

工程 2: 参考例 76 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 3- (ジメチルアミノカルボニル) プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (2.00 g, 7.99 mmol)、ピバロイルクロリド (3.94 mL, 32.0 mmol) およびピリジン (3.11 mL, 38.4 mmol) から、化合物 110 (1.64 g, 49%) を得た。

AP-MS ( $m/z$ ): 447 ( $M^+ + 1$ )

#### 【0190】

参考例 104 (化合物 111)

参考例 100 と同様にして、参考例 99 で得られた化合物 106 (51.8 mg, 0.124 mmol)、オキサリルクロリド (0.5 mL)、エタノールアミン (7.58 mg, 0.248 mmol) およびトリエチルアミン (18.8 mg, 0.186 mmol) から、化合物 111 (480 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 2.16–2.25 (m, 1H), 2.65–2.79 (m, 2H), 3.33–3.44 (m, 3H), 3.72 (m, 2H), 6.18 (br s, 1H), 7.22–7.35 (m, 6H), 8.01 (br s, 1H)

#### 【0191】

参考例 105 (化合物 112)

参考例 100 と同様にして、参考例 99 で得られた化合物 106 (51.8 mg, 0.124 mmol)、オキサリルクロリド (0.5 mL)、*n*-ブチルアミン (18.14 mg, 0.248 mmol) およびトリエチルアミン (18.8 mg, 0.186 mmol) から、化合物 112 (400 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.92 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.25–1.60 (m, 4H), 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 2.16 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 5.62 (br s, 1H), 7.23–7.34 (m, 5H), 7.94 (br s, 1H)

#### 【0192】

参考例 106 (化合物 113)



参考例 100 と同様にして、参考例 99 で得られた化合物 106 (51.8 mg, 0.124 mmol)、オキサリルクロリド (0.5 mL)、シクロヘキシルアミン (24.6 mg, 0.248 mmol) および トリエチルアミン (18.8 mg, 0.186 mmol) から、化合物 113 (50 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.05–1.50 (m, 6H), 1.28 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.65–1.80 (m, 2H), 1.85–1.95 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 5.50 (br s, 1H), 7.10–7.38 (m, 5H), 7.93 (br s, 1H)

### 【0193】

参考例 107 (化合物 114)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4-カルボメトキシブチロフェノン (0.588 g, 2.85 mmol) および チオセミカルバジド (0.260 g, 2.85 mmol) から、4-カルボメトキシブチロフェノン=チオセミカルバゾン (0.700 g, 88%) を得た。

工程 2: 参考例 76 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 4-カルボメトキシブチロフェノン=チオセミカルバゾン、ピバロイルクロリド (0.549 mL, 4.45 mmol) および ピリジン (0.431 mL, 5.34 mmol) から、化合物 114 (318 mg, 64%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.51–1.60 (m, 1H), 2.10–2.30 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 3.03–3.17 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 7.20–7.36 (m, 5H), 7.95 (br s, 1H)

### 【0194】

参考例 108 (化合物 115)

参考例 99 と同様にして、参考例 107 で得られた化合物 114 (254 mg, 0.567 mmol)、水酸化ナトリウム (70.0 mg, 1.75 mmol)、水 (2 mL) および エタノール (4 mL) から、化合物 115 (234 mg, 95%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.65–1.75 (m, 1H), 2.10–2.35 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.10–3.20 (m, 1H), 7.23–7.35 (m, 6H), 7.92 (br s, 1H)

### 【0195】

## 参考例 109 (化合物 116)

参考例 100 と同様にして、参考例 108 で得られた化合物 115 (50.0 mg, 0.115 mmol)、オキサリクロリド (0.5 mL) および 40% メチルアミン-メタノール溶液 (5 mL) から、化合物 116 (0.028 g, 55%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.50-1.65 (m, 1H), 2.21-2.35 (m, 4H), 2.80 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.13 (m, 1H), 5.71 (br s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.97 (br s, 1H)

## 【0196】

## 参考例 110 (化合物 117)

参考例 100 と同様にして、参考例 108 で得られた化合物 115 (51.5 mg, 0.119 mmol)、オキサリクロリド (0.5 mL) および 4 mol/L アンモニア-メタノール溶液 (5 mL) から、化合物 117 (0.024 g, 47%) を得た。

AP-MS ( $m/z$ ): 431 ( $M^-1$ )

## 【0197】

## 参考例 111 (化合物 118)

参考例 76 の工程 3 と同様にして、参考例 88 の工程 2 で得られた 2- (メチルスルホニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン (1.00 g, 3.49 mmol)、無水酢酸 (659  $\mu\text{L}$ , 6.98 mmol) および ピリジン (565  $\mu\text{L}$ , 6.98 mmol) から、化合物 118 (302 mg, 26%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.29 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 4.04 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ): 329 ( $M^{+1}$ )

## 【0198】

## 参考例 112 (化合物 119)

参考例 111 で得られた化合物 118 (10.6 mg, 0.0323 mmol) をテトラヒドロフラン (80 mL) に溶解し、この溶液にジメチルアミノピリジン (7.9 mg, 0.0646 mmol)、ピリジン (7.8  $\mu\text{L}$ , 0.0969 mmol) を加え、0°C に冷却した。この溶液にピバロイルクロリド (20  $\mu\text{L}$ , 0.162 mmol) を加え、0°C で 5 分間攪拌し、更に室温で 4 時間攪拌した。反応液に水、1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機

層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=12/1)にて精製し、化合物 119 (5.3 mg, 40%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.98 (dd,  $J = 5.2, 14.0$  Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J = 8.1, 13.9$  Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.29-7.40 (m, 5H), 8.11 (br s, 1H)

#### 【0199】

##### 参考例 113 (化合物 120)

参考例 88 の工程 2 で得られた 2- (メチルスルホニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン (300 mg, 1.05 mmol) をテトラヒドロフラン (18 mL) に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン (641 mg, 5.25 mmol)、ピバロイルクロリド (0.13 mL, 1.1 mmol) を加え、室温で攪拌した。更に、1 時間後、2 時間後に、それぞれピバロイルクロリド (0.065 mL, 0.53 mmol) を加え、合わせて 3.6 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、化合物 120 (88 mg, 収率 22%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (s, 9H), 2.96 (s, 3H), 4.06 (dd,  $J = 6.2, 13.7$  Hz, 1H), 4.19 (br s, 2H), 4.58 (dd,  $J = 7.0, 13.7$  Hz, 1H), 5.20 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.27-7.55 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ): 371 ( $M^+ + 1$ )

#### 【0200】

##### 参考例 114 (化合物 121)

6-ブロモヘキサン酸 (469 mg, 2.41 mmol) をジクロロメタン (15 mL) に溶解し、オキサリルクロリド (0.28 mL, 3.2 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液から溶媒を減圧留去し、得られた残渣をジクロロメタン (15 mL) に溶解し、参考例 113 で得られた化合物 120 (297 mg, 0.802 mmol)、ピリジン (0.20 mL, 2.4 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫

酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1)にて精製し、化合物 121 (315 mg, 収率 72%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (s, 9H), 1.50 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.86 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.34 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.40 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.99 (dd,  $J = 5.2, 13.6$  Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J = 8.2, 13.6$  Hz, 1H), 5.24 (dd,  $J = 5.5, 7.9$  Hz, 1H), 7.26–7.38 (m, 5H), 8.40 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 547 ( $M^+ + 1$ )

#### 【0201】

参考例 115 (化合物 122)

参考例 114 で得られた化合物 121 (315 mg, 0.575 mmol) を、N,N-ジエチルホルムアミド (9.5 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (187 mg, 2.88 mmol) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)にて精製し、化合物 122 (211 mg, 収率 72%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (s, 9H), 1.42 (m, 2H), 1.55–1.74 (m, 4H), 2.35 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.28 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.13 (dd,  $J = 7.2, 14.3$  Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J = 8.3, 13.5$  Hz, 1H), 5.21 (dd,  $J = 5.2, 8.0$  Hz, 1H), 7.26–7.38 (m, 5H), 8.37 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 510 ( $M^+ + 1$ )

#### 【0202】

参考例 116 (化合物 123)

参考例 115 で得られた化合物 122 (23.6 mg, 0.0463 mmol) をテトラヒドロフラン (1.0 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (36.4 mg, 0.139 mmol) を加え、室温で25分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/

アンモニア=5/0.8/0.2)にて精製し、化合物 123 (7.1 mg, 収率32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (s, 9H), 1.47 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.95 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 4.14 (br s, 3H), 4.65 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 7.24–7.35 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ): 484 ( $M^+ + 1$ )

### 【0203】

参考例 117 (化合物 124)

参考例 116 で得られた化合物 123 (5.0 mg, 0.010 mmol) をジクロロメタン (0.4 mL) に溶解し、ピリジン (0.0025 mL, 0.031 mmol)、塩化アセチル (0.0015 mL, 0.021 mmol) を加え、室温で 0.8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、化合物 124 (3.9 mg, 収率72%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.39 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.98 (dd,  $J = 5.2, 13.6$  Hz, 1H), 4.64 (dd,  $J = 8.2, 13.5$  Hz, 1H), 5.22 (dd,  $J = 5.4, 8.2$  Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 7.24–7.38 (m, 5H), 9.08 (s, 1H)

FAB-MS ( $m/z$ ): 526 ( $M^+ + 1$ )

### 【0204】

参考例 118 (化合物 125)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、3'-ヒドロキシアセトフェノン (279 mg, 2.05 mmol) および 4-エチルチオセミカルバジド (242 mg, 2.03 mmol) から、3'-ヒドロキシアセトフェノン=4-エチルチオセミカルバゾン (342 mg, 70%) を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-ヒドロキシアセ

トフェノン=4-エチルチオセミカルバゾン(200 mg, 0.843 mmol)、無水酢酸(260 mg, 2.53 mmol)およびピリジン(108  $\mu$ L, 1.34 mmol)から、化合物125(90 mg, 60%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (t,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.40 (br s, 2H), 6.71 (br s, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H)

#### 【0205】

参考例119(化合物126)

参考例65と同様にして、参考例118で得られた化合物125(187 mg, 0.515 mmol)、メタノール(10 mL)および炭酸カリウム(1.00 g, 7.24 mmol)から、化合物126(81 mg, 49%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.36 (t,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.38 (br s, 2H), 6.65 (br s, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H)

#### 【0206】

参考例120(化合物127)

参考例66で得られた化合物69(50.5 mg, 0.172 mmol)をジクロロメタン(0.5 mL)に溶解した。この溶液にトリエチルアミン(17.4 mg, 0.172 mmol)、エチルイソシアネート(13.6  $\mu$ L, 0.172 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に1mol/L 塩酸、水を加え、分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水=90/10/1)にて精製し、化合物127(53.3 mg, 85%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.21 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 5.03 (br s, 1H), 7.06 (br d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 3H), 8.41 (br s, 1H)

#### 【0207】

参考例121(化合物128)

参考例76の工程3と同様にして、参考例59の工程1で得られた3'-ヒドロ

キシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(398 mg, 1.90 mmol)、塩化イソブチリル(1.56 mL, 7.60 mmol)およびピリジン(721 mg, 9.12 mmol)から、化合物 128 (500 mg, 63%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.29 (d,  $J = 7.3$  Hz, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 7.00 (br d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.25–7.33 (m, 2H), 7.93 (br s, 1H)

#### 【0208】

参考例 122 (化合物 129)

参考例 65 と同様にして、参考例 121 で得られた化合物 128 (420 mg, 1.00 mmol) および炭酸カリウム (1.00 g, 7.24 mmol) から、化合物 129 (298 mg, 85%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.12 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.22 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.63 (br d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.94 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.15 (br t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H)

#### 【0209】

参考例 123 (化合物 130)

参考例 76 の工程 3 と同様にして、参考例 53 の工程 1 で得られた 2'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン (253 mg, 1.11 mmol)、ピバロイルクロリド (546  $\mu\text{L}$ , 4.44 mmol) およびピリジン (389  $\mu\text{L}$ , 4.80 mmol) から、化合物 130 (389 mg, 88%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 7.20–7.27 (m, 2H), 7.35–7.43 (m, 2H), 7.95 (br s, 1H)

#### 【0210】

参考例 124 (化合物 131)

参考例 76 の工程 3 と同様にして、参考例 53 の工程 1 で得られた 2'-クロロ

アセトフェノン=チオセミカルバゾン(400 mg, 1.89 mmol)、塩化イソブチリル(594  $\mu$ L, 5.67 mmol,)およびピリジン(538 mg, 6.80 mmol)から、化合物 131 (389 mg, 86%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.12 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.23 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.25 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 7.22–7.28 (m, 2H), 7.37–7.45 (m, 2H), 7.96 (br s, 1H)

#### 【0211】

参考例 125 (化合物 132)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、1-(5-ブロモ-2-チエニル)エタノン(630 mg, 3.07 mmol)およびチオセミカルバジド(281 mg, 3.07 mmol)から、1-(5-ブロモ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(7.33 mg, 86%)を得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(5-ブロモ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(2.11 mg, 0.758 mmol)および無水酢酸(10 mL)から、化合物 132 (158 mg, 58%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.84 (br s, 1H), 6.86 (br s, 1H), 8.29 (br s, 1H)

#### 【0212】

参考例 126 (化合物 133)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、1-(3-ブロモ-2-チエニル)エタノン(108 mg, 0.388 mmol)およびチオセミカルバジド(36.5 mg, 0.399 mmol)から、1-(3-ブロモ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾンを得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(3-ブロモ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾンおよび無水酢酸(10 mL)から、化合物 133 (139 mg, 99%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.04 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 6.96 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H)



## 【0213】

参考例 127 (化合物 134)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン(137 mg, 0.853 mmol)およびチオセミカルバジド(78 mg, 0.853 mmol)から、1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾンを得た。

工程 2: 参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾンおよび無水酢酸(10 mL)から、化合物 134 (158 mg, 58%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.14 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 6.89 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.28 (br s, 1H)

## 【0214】

参考例 128 (化合物 135)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン(92.9 mg, 0.578 mmol)およびチオセミカルバジド(52.9 mg, 0.578 mmol)から、1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(96.1 mg, 71%)を得た。

工程 2: 参考例 76 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(86.9 mg, 0.372 mmol)、ピバロイルクロリド(138  $\mu\text{L}$ , 1.12 mmol)およびピリジン(108  $\mu\text{L}$ , 1.34 mmol)から、化合物 134 (90 mg, 60%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 6.90 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H)

## 【0215】

参考例 129 (化合物 136)

参考例 11 で得られた化合物 14 (41 mg, 0.17 mmol)をアセトニトリル(0.5 mL)に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート(0.114 mg, 0.522 mmol)、DMAP(43 mg, 0.35 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロ

ロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、化合物 136 (24 mg, 41%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.47 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.14-7.48 (m, 6H)

AP-MS ( $m/z$ ): 334 ( $M^-1$ )

#### 【0216】

参考例 130 (化合物 137)

参考例 11 で得られた化合物 14 (74 mg, 0.31 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、60%水素化ナトリウム (50 mg, 1.3 mmol)、ジメチルカルバモイルクロリド (0.116 mL, 1.26 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=40/1、次いで酢酸エチル/n-ヘキサン=3/1) にて精製し、化合物 137 (44 mg, 46%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.23 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.00 (s, 6H), 7.20-7.45 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ): 307 ( $M^+1$ )

#### 【0217】

参考例 131 (化合物 138)

工程 1: 臭化銅(II) (130 mg, 0.583 mmol) をアセトニトリル (5.4 mL) に溶解し、氷冷下亜硝酸tert-ブチル (0.093 mL, 0.78 mmol) を加え、10 分間攪拌した後、参考例 11 で得られた化合物 14 (180 mg, 0.486 mmol) を加え、室温まで徐々に昇温しながら 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/18) にて精製し、3-アセチル-5-ブロモ-2-メチル-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアリン (145 mg, 84%)を得た。

工程 2: 上記で得られた 3-アセチル-5-ブロモ-2-メチル-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアリン (50 mg, 0.17 mmol) をジクロロメタン (0.5 mL) に溶解し、ピペリジン (0.033 mL, 0.33 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。更に

反応液にピペリジン(0.165 mL, 1.67 mmol)を加え、同温度で5.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、化合物138(12 mg, 24%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.60 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.24 (m, 4H), 7.20–7.39 (m, 3H), 7.45 (m, 2H)

AP-MS ( $m/z$ ): 304 ( $M^+ + 1$ )

#### 【0218】

参考例132 (化合物139)

参考例131の工程2と同様にして、参考例131の工程1で得られた3-アセチル-5-ブromo-2-メチル-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアリン(61 mg, 0.20 mmol)および4-メチルピペリジン(0.483 mL, 4.08 mmol)から、化合物139(38 mg, 59%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.96 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.44–1.71 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 7.20–7.49 (m, 3H), 7.46 (m, 2H)

AP-MS ( $m/z$ ): 318 ( $M^+ + 1$ )

#### 【0219】

参考例133 (化合物140)

参考例111で得られた化合物118(50 mg, 0.15 mmol)をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、ピリジン(0.031 mL, 0.38 mmol)、ヘキサノイルクロリド(0.053 mL, 0.38 mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。更に反応液にピリジン(0.012 mL, 0.15 mmol)およびヘキサノイルクロリド(0.021 mL, 0.15 mmol)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=15/1)にて精製し、化合物140(52 mg, 80%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.90 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.22–1.41 (m,

4H), 1.64 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.32 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.98 (dd,  $J = 5.4, 13.9$  Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J = 8.1, 13.9$  Hz, 1H), 5.38 (dd,  $J = 5.4, 8.1$  Hz, 1H), 7.20-7.44 (m, 5H), 8.02 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ) : 427 ( $M^{+}+1$ )

【 0 2 2 0 】

参考例 1 3 4 (化合物 1 4 1)

参考例 1 3 3 と同様にして、参考例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (100 mg, 0.305 mmol)、ピリジン (0.062 mL, 0.78 mmol) およびクロトノイルクロリド (0.075 mL, 0.78 mmol) から、化合物 1 4 1 (22 mg, 18%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.91 (dd,  $J = 1.7, 7.0$  Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.99 (dd,  $J = 5.6, 13.9$  Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J = 7.6, 13.9$  Hz, 1H), 5.51 (dd,  $J = 5.6, 7.6$  Hz, 1H), 5.86 (dd,  $J = 1.7, 15.2$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 7.0, 15.2$  Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 5H), 8.49 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ) : 397 ( $M^{+}+1$ )

【 0 2 2 1 】

参考例 1 3 5 (化合物 1 4 2)

参考例 1 3 3 と同様にして、参考例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (50 mg, 0.15 mmol)、ピリジン (0.062 mL, 0.76 mmol) およびシクロプロパンカルボニルクロリド (0.070 mL, 0.76 mmol) から、化合物 1 4 2 (42 mg, 70%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm) : 0.87-0.98 (m, 4H), 1.77 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.97 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 7.22-7.42 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ) : 397 ( $M^{+}+1$ )

【 0 2 2 2 】

参考例 1 3 6 (化合物 1 4 3)

参考例 1 3 3 と同様にして、参考例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (80 mg, 0.24 mmol)、ピリジン (0.069 mL, 0.85 mmol) および 2-アセトキシイソブチリルクロリド (0.12 mL, 0.85 mmol) から、化合物 1 4 3 (24 mg, 22%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.65 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)

), 2.32 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.99 (dd,  $J = 5.5, 14.0$  Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J = 8.1, 14.0$  Hz, 1H), 5.39 (dd,  $J = 5.5, 8.1$  Hz, 1H), 7.29-7.46 (m, 5H), 8.53 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 457 ( $M^+ + 1$ )

#### 【0223】

参考例 137 (化合物 144)

参考例 136 で得られた化合物 143 (21 mg, 0.045 mmol) をメタノール (1.6 mL) および水 (0.8 mL) の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム (11 mg, 0.45 mmol) を加え、室温で 3.5 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1) にて精製し、化合物 144 (11 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.44 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.85 (br s, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.98 (dd,  $J = 5.6, 13.9$  Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J = 7.8, 13.9$  Hz, 1H), 5.53 (dd,  $J = 5.6, 7.8$  Hz, 1H), 7.25-7.42 (m, 5H), 9.36 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 415 ( $M^+ + 1$ )

#### 【0224】

参考例 138 (化合物 145)

参考例 133 と同様にして、参考例 111 で得られた化合物 118 (50 mg, 0.15 mmol)、ピリジン (0.031 mL, 0.38 mmol) およびメトキシアセチルクロリド (0.035 mL, 0.38 mmol) から、化合物 145 (53 mg, 86%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.32 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.00 (dd,  $J = 5.8, 13.9$  Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J = 7.8, 13.9$  Hz, 1H), 5.46 (dd,  $J = 5.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H), 8.94 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 401 ( $M^+ + 1$ )

#### 【0225】

参考例 139 (化合物 146)

参考例 133 と同様にして、参考例 111 で得られた化合物 118 (100 mg, 0.305 mmol)、ピリジン (0.062 mL, 0.76 mmol) およびクロロアセチルクロリド (0.061 mL, 0.76 mmol) から、化合物 146 (105 mg, 85%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.34 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 4.02 (dd,  $J$  = 5.6, 14.0 Hz, 1H), 4.11 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H), 4.18 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J$  = 7.8, 14.0 Hz, 1H), 5.28 (dd,  $J$  = 5.6, 7.8 Hz, 1H), 7.22-7.43 (m, 5H), 8.87 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 405 ( $M^+ + 1$ )

#### 【0226】

参考例 140 (化合物 147)

参考例 139 で得られた化合物 146 (50 mg, 0.12 mmol) をメタノール (1 mL) に溶解し、50%ジメチルアミン水溶液 (0.033 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。更に反応液に50%ジメチルアミン水溶液 (0.033 mL) を加え、同温度で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン = 1/1) にて精製し、化合物 147 (20 mg, 39%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.34 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.96 (s, 3H), 3.06 (d,  $J$  = 17.3 Hz, 1H), 3.10 (d,  $J$  = 17.3 Hz, 1H), 4.00 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 4.61 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 5.36 (br, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ): 414 ( $M^+ + 1$ )

#### 【0227】

参考例 141 (化合物 148)

参考例 133 と同様にして、参考例 111 で得られた化合物 118 (297 mg, 0.903 mmol)、ピリジン (0.183 mL, 2.26 mmol) および 4-(クロロホルミル) 酪酸メチル (0.312 mL, 2.26 mmol) から、化合物 148 (304 mg, 74%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.00 (m, 2H), 2.32-2.56 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.01 (dd,  $J$  = 5.4, 13.9 Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J$  = 7.9, 13.9 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 7.21-7.49 (m, 5H), 8.54 (s,

1H)

AP-MS (m/z): 457 ( $M^{+}+1$ )

【0228】

参考例 142 (化合物 149)

参考例 137と同様にして、参考例 141で得られた化合物 148 (262 mg, 0.573 mmol)を水酸化リチウム一水和物 (206 mg, 4.91 mmol)で処理した後、反応液に氷および0.5 mol/L塩酸を加え、クロロホルムとメタノールの混合溶媒で抽出した。抽出液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=43/7)にて精製し、化合物 149 (222 mg, 88%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.89 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.33 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.99 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 441 ( $M^{-}-1$ )

【0229】

参考例 143 (化合物 150)

参考例 142で得られた化合物 149 (83 mg, 0.19 mmol)を1, 2-ジクロロエタン (3.2 mL)に溶解し、塩化チオニル (3.2 mL)を加え、60℃で2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、化合物 150 (61 mg, 76%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.09 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.80 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 3.95 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 9.6, 13.9 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 3.7, 9.6 Hz, 1H), 7.29-7.47 (m, 3H), 7.58 (m, 2H)

AP-MS (m/z): 425 ( $M^{+}+1$ )

【0230】

参考例 144 (化合物 151)

参考例 133と同様にして、参考例 111で得られた化合物 118 (100 mg, 0.305 mmol)、ピリジン (0.062 mL, 0.76 mmol)および4-ブロモブチリルクロリド (

0.088 mL, 0.76 mmol)から、化合物 151 (113 mg, 78%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.20 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.47 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 3.99 (dd,  $J$  = 5.5, 13.9 Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J$  = 7.9, 13.9 Hz, 1H), 5.37 (dd,  $J$  = 5.5, 7.9 Hz, 1H), 7.23–7.42 (m, 5H), 8.18 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 476 ( $M-1$ )

### 【0231】

参考例 145 (化合物 152)

参考例 144 で得られた化合物 151 (70 mg, 0.15 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(1.8 mL)に溶解し、60%水素化ナトリウム(9 mg, 0.2 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、化合物 152 (51 mg, 88%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.20 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.93 (m, 2H), 3.99 (dd,  $J$  = 5.5, 13.9 Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J$  = 8.1, 13.9 Hz, 1H), 5.33 (dd,  $J$  = 5.5, 8.1 Hz, 1H), 7.25–7.44 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ): 397 ( $M^{+1}$ )

### 【0232】

参考例 146 (化合物 153)

参考例 133 と同様にして、参考例 111 で得られた化合物 118 (100 mg, 0.305 mmol)、ピリジン(0.087 mL, 1.1 mmol)および5-プロモバレリルクロリド(0.143 mL, 1.07 mmol)から、化合物 153 (120 mg, 80%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.75–1.98 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.36 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.40 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 3.99 (dd,  $J$  = 5.5, 13.9 Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J$  = 7.9, 13.9 Hz, 1H), 5.40 (dd,  $J$  = 5.5, 7.9 Hz, 1H), 7.23–7.42 (m, 5H), 8.22 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 491, 493 ( $M^{+1}$ )



## 【0233】

参考例 147 (化合物 154)

参考例 145 と同様にして、参考例 146 で得られた化合物 153 (60 mg, 0.12 mmol) および 60% 水素化ナトリウム (7 mg, 0.2 mmol) から、化合物 154 (36 mg, 72%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.81–2.02 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.95 (dd,  $J = 4.8, 13.8$  Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J = 8.4, 13.8$  Hz, 1H), 5.41 (dd,  $J = 4.8, 8.4$  Hz, 1H), 7.25–7.41 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ): 411 ( $M^+ + 1$ )

## 【0234】

参考例 148 (化合物 155)

参考例 133 と同様にして、参考例 111 で得られた化合物 118 (99 mg, 0.30 mmol)、ピリジン (0.061 mL, 0.75 mmol) および 6-ブロモヘキサノイルクロリド (0.115 mL, 0.754 mmol) から、化合物 155 (122 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–1.77 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.35 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.40 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.99 (dd,  $J = 5.4, 14.0$  Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J = 7.9, 14.0$  Hz, 1H), 5.36 (dd,  $J = 5.4, 7.9$  Hz, 1H), 7.20–7.43 (m, 5H), 8.06 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 505, 507 ( $M^+ + 1$ )

## 【0235】

参考例 149 (化合物 156)

参考例 145 と同様にして、参考例 148 で得られた化合物 155 (63 mg, 0.12 mmol) および 60% 水素化ナトリウム (7 mg, 0.2 mmol) から、化合物 156 (17 mg, 32%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.55–1.78 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.87 (dd,  $J = 7.9, 13.7$  Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.29 (dd,  $J = 5.6, 13.7$  Hz, 1H), 7.20–7.41 (m, 6H)

AP-MS ( $m/z$ ): 425 ( $M^+ + 1$ )

## 【0236】

参考例 150 (化合物 157)

参考例 92 で得られた化合物 99 (1.50 g, 3.21 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解し、50℃ で水素化ホウ素ナトリウム (1.21 g, 32.0 mmol) を徐々に加え、同温度で 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて精製し、化合物 157 (0.26 g, 21%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (s, 9H), 2.62 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.19–7.38 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ): 385 ( $M^+ + 1$ )

## 【0237】

参考例 151 (化合物 158)

参考例 133 と同様にして、参考例 150 で得られた化合物 157 (97 mg, 0.25 mmol)、ピリジン (0.051 mL, 0.63 mmol) および 4-ブロモブチリルクロリド (0.073 mL, 0.63 mmol) から、化合物 158 (114 mg, 85%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (s, 9H), 2.22 (m, 2H), 2.58 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.49 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.45 (br t, 1H), 7.21–7.39 (m, 5H), 8.00 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 533, 535 ( $M^+ + 1$ )

## 【0238】

参考例 152 (化合物 159)

参考例 145 と同様にして、参考例 151 で得られた化合物 158 (110 mg, 0.206 mmol) および 60% 水素化ナトリウム (12 mg, 0.31 mmol) から、化合物 159 (64 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (s, 9H), 2.23 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.63 (m, 1H),

3.98 (m, 2H), 4.01 (br t,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ): 453 ( $M^+ + 1$ )

【0239】

参考例 153 (化合物 160)

参考例 112 で得られた化合物 119 (21 mg, 0.052 mmol) をトルエン (1 mL) およびテトラヒドロフラン (1 mL) の混合溶媒に溶解し、2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチア-2, 4-ジホスホエタン-2, 4-ジスルフィド (ローソンズ試薬; Lawesson's reagent) (43 mg, 0.11 mmol) を加え、90°C で 5 時間攪拌した。反応液を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて精製し、化合物 160 (15 mg, 67%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (s, 9H), 2.76 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.08 (dd,  $J = 7.3, 13.8$  Hz, 1H), 5.03 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.54 (dd,  $J = 7.3, 13.8$  Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H), 8.16 (s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 429 ( $M^+ + 1$ )

【0240】

参考例 154 (化合物 161)

参考例 100 と同様にして、参考例 99 で得られた化合物 106 (0.165 g, 0.393 mmol)、オキサリルクロリド (2 mL)、2- (メチルアミノ) エタノール (295 mg, 3.93 mmol) およびトリエチルアミン (476 mg, 4.72 mmol) から、化合物 161 (70 mg, 37%) を得た。

AP-MS ( $m/z$ ): 475 ( $M - 1$ )

【0241】

参考例 155 (化合物 162)

参考例 100 と同様にして、参考例 99 で得られた化合物 106 (0.165 g, 0.393 mmol)、オキサリルクロリド (2 mL) およびジエタノールアミン (413 mg, 3.93 mmol) から、化合物 162 (135 mg, 68%) を得た。

AP-MS ( $m/z$ ): 507 ( $M^+ + 1$ )

【0242】

参考例 156 (化合物 163 および化合物 164)

参考例 100 と同様にして、参考例 99 で得られた化合物 106 (0.099 g, 0.237 mmol)、オキサリルクロリド (1.25 mL) および 3-アミノ-1,2-プロパンジオール (92  $\mu$ L, 1.19 mmol) から、化合物 163 (6.2 mg, 5%) および化合物 164 (36.1 mg, 31%) を得た。

化合物 163

AP-MS ( $m/z$ ): 493 ( $M^{+1}$ )

化合物 164

AP-MS ( $m/z$ ): 493 ( $M^{+1}$ )

#### 【0243】

参考例 157 (化合物 165)

参考例 100 と同様にして、参考例 108 で得られた化合物 115 (0.102 g, 0.236 mmol)、オキサリルクロリド (1.25 mL) および 2-アミノエタノール (144 mg, 2.36 mmol) から、化合物 165 (37 mg, 33%) を得た。

AP-MS ( $m/z$ ): 477 ( $M^{+1}$ )

#### 【0244】

参考例 158 (化合物 166)

参考例 98 で得られた化合物 105 (0.200 g, 0.461 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、0℃ で水素化リチウムアルミニウム (30 mg, 0.791 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水、30% 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1) にて精製し、化合物 166 (64.0 mg, 34%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 7.21-7.38 (m, 5H), 7.95 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 404 ( $M^{-1}$ )

#### 【0245】

参考例 159 (化合物 167)

参考例 158 で得られた化合物 166 (0.0448 g, 0.110 mmol) を N,N-ジメチ

ルアセトアミド(0.5 mL)に溶解し、0℃で攪拌しながらスルファモイルクロリド(51.1 mg, 0.442 mmol)を加え、0℃で20分間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌した後、析出した固体を濾取し、減圧乾燥した。得られた固体を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1)にて精製し、化合物 167 (30.2 mg, 57%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.89 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.08 (br s, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.93 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 483 ( $M-1$ )

### 【0246】

参考例 160 (化合物 168 および化合物 169)

工程 1: 2-アミノアセトフェノン塩酸塩(4.56 g, 26.6 mmol)をジクロロメタン(250 mL)に溶解し、トリエチルアミン(9.30 mL, 66.7 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を0℃に冷却した後、クロロメタンスルホニルクロリド(純度90%, 3.60 mL, 36.3 mmol)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液に2 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、乾燥して2-(クロロメチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(5.00 g, 76%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.67 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.54 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.67 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.01 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 247 ( $M^+$ )

工程 2: 上記で得られた2-(クロロメチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(1.00 g, 4.05 mmol)とチオセミカルバジド塩酸塩(1.03 g, 8.07 mmol)をメタノール(60 mL)に溶解した。この溶液に濃塩酸(1.00 mL)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1および2/1)にて精製し、2-(クロロメチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(0.51 g, 40%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.17 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 2H), 8.13 (br s, 1H), 8.48 (br, 2H), 8.85 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 319 ( $M^+$ )

工程3: 上記で得られた2-(クロロメチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(7.48 g, 23.4 mmol)をクロロホルム(250 mL)に溶解し、ピリジン(11.4 mL, 141 mmol)、ピバロイルクロリド(8.70 mL, 70.6 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に無水酢酸(4.40 mL, 46.6 mmol)を加え、更に室温で15時間攪拌した。反応液に2 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1および2/1)にて精製し、化合物168(3.56 g, 25%)および化合物169(1.77 g, 14%)を得た。

化合物168

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.16 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 4.00 (dd,  $J = 11.3, 8.0$  Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J = 11.3, 2.5$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.97 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 8.10 (br s, 1H), 11.2 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 446 ( $M^+$ )

化合物169

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.95 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.97 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H), 11.6 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 404 ( $M^+$ )

【0247】

## 参考例 161 (化合物 170 および化合物 171)

工程 1: 2-アミノアセトフェノン塩酸塩(1.00 g, 5.85 mmol)をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、トリエチルアミン(2.50 mL, 17.9 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を0℃に冷却した後、クロロエタンスルホニルクロリド(0.92 mL, 8.80 mmol)を加え、同温度で15分間攪拌した。反応液に2 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒を加えて結晶化し、2-(ビニルスルホニルアミノ)アセトフェノン(0.42 g, 32%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.54 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 5.42 (br s, 1H), 5.94 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 6.53 (br dd,  $J = 16.2, 9.9$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 7.65 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.93 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 225 ( $\text{M}^+$ )

工程 2: 上記で得られた2-(ビニルスルホニルアミノ)アセトフェノン(0.32 g, 1.42 mmol)とチオセミカルバジド塩酸塩(0.27 g, 2.13 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解した。この溶液に濃塩酸(2 滴)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1)にて精製し、2-(ビニルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(0.25 g, 58%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.10 (s, 2H), 5.97 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 6.25 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 16.8, 9.9$  Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.52-7.53 (m, 3H), 7.81 (br s, 1H), 8.70 (m, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 297 ( $\text{M}^+$ )

## 【0248】

工程 3: 上記で得られた2-(ビニルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオ

セミカルバゾン(0.25 g, 0.83 mmol)をアセトン(10 mL)に溶解し、ピリジン(0.34 mL, 4.17 mmol)、ピバロイルクロリド(0.31 mL, 2.50 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に無水酢酸(0.16 mL, 1.66 mmol)を加え、更に3日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと2 mol/L 塩酸を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1)にて精製し、化合物170(0.18 g, 52%)と化合物171(0.10 g, 26%)を得た。

#### 化合物170

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.87 (dd,  $J$  = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.45 (dd,  $J$  = 13.4, 7.9 Hz, 1H), 5.57 (br s, 1H), 5.92 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 6.25 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H), 6.49 (dd,  $J$  = 16.5, 9.9 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 5H), 8.22 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 424 ( $\text{M}^+$ )

#### 化合物171

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 3.85 (dd,  $J$  = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 4.49 (dd,  $J$  = 13.5, 8.1 Hz, 1H), 5.29 (br s, 1H), 5.93 (br d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 6.27 (br d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H), 6.53 (br dd,  $J$  = 16.4, 9.6 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 5H), 8.06 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 466 ( $\text{M}^+$ )

#### 【0249】

#### 参考例162 (化合物172)

参考例161の工程3で得られた化合物170(0.05 g, 0.11 mmol)をアセトニトリル(3 mL)に溶解し、モルホリン(0.10 mL)を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、化合物172(0.04 g, 77%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.42-2.45 (m, 4H), 2.78 (dquin,  $J$  = 16.5, 6.0 Hz, 2H), 3.19 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.65-3.68 (m, 4H), 4.04 (dd,  $J$  = 14.1, 4.8 Hz, 1H), 4.55 (dd,  $J$  = 14.1, 7.



5 Hz, 1H), 5.73 (br s, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H), 8.05 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 511 (M<sup>+</sup>)

【0250】

参考例 163 (化合物 173)

参考例 162 と同様にして、参考例 161 の工程 3 で得られた化合物 170 (0.05 g, 0.11 mmol) および 70% エチルアミン水溶液 (0.10 mL) から、化合物 173 (0.03 g, 66%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.10 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.65 (quin, J = 7.2 Hz, 2H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.18-3.20 (m, 2H), 4.00 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 5H), 8.07 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 470 (M<sup>+</sup>+1)

【0251】

参考例 164 (化合物 174)

参考例 162 と同様にして、参考例 161 の工程 3 で得られた化合物 170 (0.05 g, 0.11 mmol) および 2 mol/L ジメチルアミンのメタノール溶液 (0.10 mL) から、化合物 174 (0.03 g, 67%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (s, 9H), 2.24 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.71-2.81 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 4.00 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 6.00 (br s, 1H), 7.31-7.36 (m, 5H), 8.06 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 469 (M<sup>+</sup>)

【0252】

参考例 165 (化合物 175)

参考例 162 と同様にして、参考例 161 の工程 3 で得られた化合物 170 (0.05 g, 0.11 mmol) および 2-アミノエタノール (0.10 mL) から、化合物 175 (0.03 g, 52%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 2.65-2.78 (m, 2H), 3.08-3.30 (m, 4H), 3.64 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 13.5 Hz, 1H)

z, 1H), 4.54 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 8.25 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 485 ( $M^+$ )

【0253】

参考例 166 (化合物 176)

参考例 162 と同様にして、参考例 161 の工程 3 で得られた化合物 171 (0.05 g, 0.11 mmol) および 70% エチルアミン水溶液 (0.10 mL) から化合物 176 (0.01 g, 26%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (m, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.63 (quin,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.73 (br q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.84 (br q,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.18 (br t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.02 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 512 ( $M^+ + 1$ )

【0254】

参考例 167 (化合物 177)

参考例 162 と同様にして、参考例 161 の工程 3 で得られた化合物 171 (0.05 g, 0.11 mmol) および 2 mol/L ジメチルアミンのメタノール溶液 (0.10 mL) から、化合物 177 (0.02 g, 39%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 2.73 (br q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.84 (br q,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.18 (br t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.02 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 512 ( $M^+ + 1$ )

【0255】

参考例 168 (化合物 178)

参考例 11 と同様にして、参考例 98 の工程 1 で得られたカルボメトキシプロピオフェノン=チオセミカルバゾン (0.144 g, 0.543 mmol)、無水酢酸 (77  $\mu\text{L}$ , 0.814 mmol) およびピリジン (79  $\mu\text{L}$ , 0.977 mmol) から、化合物 178 (64.0 mg, 38%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.13 (s, 3H), 2.20-2.70 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 6.52 (br s, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H)

【0256】

参考例 169 (化合物 179)

参考例 15 と同様にして、参考例 168 で得られた化合物 178 (0.0200 g, 0.0650 mmol)、ピバロイルクロリド (16  $\mu\text{L}$ , 0.130 mmol) およびピリジン (15  $\mu\text{L}$ , 0.182 mmol) から、化合物 179 (24.0 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 2.17-2.75 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 7.18-7.32 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 390 ( $M-1$ )

【0257】

参考例 170 (化合物 180)

参考例 93 で得られた化合物 100 (304 mg, 0.0690 mmol) と塩化セリウム七水和物 (257 mg, 0.690 mmol) をメタノール (800 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (522 mg, 13.8 mmol) を少しずつ加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1 mol/L 塩酸 (100 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン/酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=9/1/1/1) にて精製し、化合物 180 (217 mg, 85%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.14 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 2.68 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.18 (br s, 2H), 4.51 (br s, 1H), 7.30 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ): 371 ( $M^{+1}$ )

【0258】

参考例 171 (化合物 181)

参考例 15 と同様にして、参考例 170 で得られた化合物 180 (100 mg, 0.270 mmol)、ピリジン (65.4  $\mu\text{L}$ , 0.810 mmol) およびピバロイルクロリド (83.4  $\mu\text{L}$ , 0.676 mmol) から、化合物 181 (87.3 mg, 71%) を得た。

AP-MS ( $m/z$ ): 455 ( $M^{+1}$ )

## 【0259】

## 参考例 172 (化合物 182)

参考例 170 で得られた化合物 180 (60.6 mg, 0.170 mmol) をジクロロメタンに溶解し、ピリジン (63.2  $\mu$ L, 0.788 mmol) と 5-ブロモバレリルクロリド (23.0  $\mu$ L, 0.172 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジメチルスルホキシド (0.3 mL) に溶解し、酢酸ナトリウム (58.7 mg) を加え、100℃ で 5 分間攪拌した。反応液に水 (20 mL)、1 mol/L 塩酸 (20 mL) を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン/酢酸エチル/n-ヘキサン=9/1/1/1) にて精製し、化合物 182 (42.5 mg, 45%) を得た。

AP-MS (m/z): 453 ( $M^{+1}$ )

## 【0260】

## 参考例 173 (化合物 183)

参考例 170 で得られた化合物 180 (100 mg, 0.270 mmol) とピリジン (31.5  $\mu$ L, 0.389 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、0℃ で 4-ブロモブチリルクロリド (37.5  $\mu$ L, 0.324 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にメタノール (20 mL) と炭酸カリウム (1.0 g) を加え、室温で 20 分間激しく攪拌した。反応液に水と 1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン/酢酸エチル/n-ヘキサン=9/1/1/1) にて精製し、化合物 183 (27.6 mg, 37%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.15 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 2.22 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.31-3.47 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 2H), 5.0 (br s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 437 ( $M^{-1}$ )

## 【0261】

参考例 174 (化合物 184)

参考例 173 と同様にして、参考例 170 で得られた化合物 180 (84.1 mg, 0.227 mmol) をピリジン (88.0  $\mu$ L, 1.09 mmol) および 5-ブロモバレリルクロリド (121  $\mu$ L, 0.908 mmol) で処理した後、メタノールおよび炭酸カリウム (1.0 g) で処理することにより、化合物 184 (89.1 mg, 81%) を得た。

AP-MS ( $m/z$ ): 485 ( $M^{+1}$ )

## 【0262】

参考例 175 (化合物 185)

参考例 92 の工程 3 と同様にして、3-(メチルスルホニルアミノ) プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (14.4 g, 47.9 mmol)、塩化プロピオニル (16.7 mL, 192 mmol) およびピリジン (18.6 mL, 230 mmol) から、化合物 185 (16.7 g, 85%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.12 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.19 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.55 (br s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 8.01 (br s, 1H)

## 【0263】

参考例 176 (化合物 186)

参考例 170 と同様にして、参考例 175 で得られた化合物 185 (16.7 g, 40.5 mmol)、塩化セリウム七水和物 (15.1 g, 40.5 mol) および水素化ホウ素ナトリウム (12.8 g, 338 mol) から、化合物 186 (11.7 g, 81%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.13 (t,  $J = 8.7$  Hz, 3H), 2.61-2.71 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.27-3.47 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 1H), 4.21 (br s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H)

## 【0264】

参考例 177 (化合物 187)

参考例 15 と同様にして、参考例 176 で得られた化合物 186 (96.0 mg, 0.269 mmol)、ピリジン (65.4  $\mu$ L, 0.810 mmol) およびピバロイルクロリド (83.4  $\mu$ L, 0.676 mmol) から、化合物 187 (90.3 mg, 76%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.13 (t,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.28 (s, 9H), 2.66 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.58 (br s, 1H), 7.32 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H)

AP-MS ( $m/z$ ): 441 ( $M^{+}+1$ )

【0265】

参考例 178 (化合物 188)

実施例 176 で得られた化合物 186 (100 mg, 0.221 mmol) をジクロロメタンに溶解し、ピリジン (85  $\mu\text{L}$ , 1.05 mmol) と 4-ブロモブチリルクロリド (110  $\mu\text{L}$ , 0.949 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノール (50 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.0 g, 7.24 mmol) を加え、激しく攪拌した。1.5 時間後、反応液を濾過し、濾液から溶媒を減圧留去後、残渣に酢酸エチルを加え、得られた溶液を 1 mol/L 塩酸、次いで水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液から溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて精製し、化合物 188 (42.5 mg, 45%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.14 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.50-2.81 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 4.52 (br s, 1H), 7.20-7.34 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ): 424 ( $M^{-1}$ )

【0266】

参考例 179 (化合物 189)

参考例 178 と同様にして、参考例 176 で得られた化合物 186 (60.6 mg, 0.170 mmol)、ピリジン (63.2  $\mu\text{L}$ , 0.788 mmol)、5-ブロモバレリルクロリド (110  $\mu\text{L}$ , 0.949 mmol) および炭酸カリウム (1.0 g, 7.24 mmol) から、化合物 189 (27.6 mg, 37%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.14 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.79-1.99 (m, 4H), 2.54-2.75 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 3.19-3.27 (m, 2H), 3.57-3.68 (m, 1H), 3.83-3.95 (m, 2H), 4.36 (br s, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H)

AP-MS ( $m/z$ ): 439 ( $M^+ + 1$ )

【0267】

参考例 180 (化合物 190)

参考例 170 と同様にして、参考例 98 で得られた化合物 105 (1.01 g, 2.33 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (2.20 g, 58.2 mmol) から、化合物 190 (86.5 mg, 0.248 mmol) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (s, 9H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.63-2.86 (m, 2H), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.09 (br s, 2H), 7.22-7.43 (m, 5H)

【0268】

参考例 181 (化合物 191)

参考例 133 と同様にして、参考例 180 で得られた化合物 190 (86.5 mg, 0.248 mmol) および 4-ブロモブチリルクロリド (57  $\mu\text{L}$ , 0.495 mmol) から、化合物 191 (89.5 mg, 29%) を得た。

AP-MS ( $m/z$ ): 496 ( $M - 1$ )

【0269】

参考例 182 (化合物 192)

参考例 181 で得られた化合物 191 (89.5 mg, 0.18 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) に溶解し、60% 水素化ナトリウム (14 mg, 0.359 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n-ヘキサン = 2/1) にて精製し、化合物 192 (30.2 mg, 40%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.36 (s, 9H), 2.17-2.42 (m, 3H), 2.53-2.84 (m, 4H), 3.38-3.50 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 7.22-7.39 (m, 5H)

【0270】

参考例 183 (化合物 193)

参考例 99 と同様にして、参考例 182 で得られた化合物 192 (30.2 mg, 0.72

3 mmol)および水酸化ナトリウム(8.7 mg, 0.217 mmol)から、化合物 193 (21.7 mg, 74%)を得た。

AP-MS (m/z): 402 (M<sup>-</sup>-1)

【0271】

参考例 184 (化合物 194)

参考例 100と同様にして、参考例 183で得られた化合物 193 (21.7mg, 0.054 mmol)、オキサリルクロリド(0.25 ml)および2-アミノエタノール(16  $\mu$ L, 26.9 mmol)から、化合物 194 (7.3 mg, 30%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.34 (s, 9H), 2.17-2.28 (m, 3H), 2.54-2.82 (m, 4H), 3.34-3.46 (m, 3H), 3.72 (dd, J = 4.0, 6.0 Hz, 2H), 3.96 (br q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.32-7.34 (m, 5H), 6.11 (br s, 1H)

【0272】

参考例 185 (化合物 195)

工程 1: 参考例 1の工程 1と同様にして、2-アセトキシ-1-インダノン(4.1 g, 21.6 mmol)およびチオセミカルバジド塩酸塩(3.0 g, 23.7 mmol)から、2-アセトキシ-1-インダノン=チオセミカルバゾン(3.23g, 57%)を得た。

工程 2: 参考例 1の工程 2と同様にして、上記で得られた2-アセトキシ-1-インダノン=チオセミカルバゾン(335.5 mg, 1.27 mmol)、ピリジン(13 mL)および無水酢酸(136  $\mu$ L, 1.53 mmol)から、3-アセチル-5-アミノスピロ [1, 3, 4-チアジアゾリン-2, 1'-インダン] -2'-イルアセテート(187.4 mg, 48%)を得た。

工程 3: 上記で得られた3-アセチル-5-アミノスピロ [1, 3, 4-チアジアゾリン-2, 1'-インダン] -2'-イルアセテート(163.8 mg)をジクロロメタン(2.0mL)に溶解し、ピリジン(520  $\mu$ L, 6.44 mmol)とピバロイルクロリド(661  $\mu$ L, 5.36mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロフォルム/酢酸エチル=3/2)にて精製し、ジアステレオマー混合物として化合物 195 (118.0 mg, 57%)を得た。



AP-MS (m/z): 390 ( $M^+ + 1$ )

【0273】

参考例 186 (化合物 196)

参考例 185 で得られた化合物 195 (90.3 mg, 0.233 mmol) を 10% アンモニアのメタノール (4.8 mL) 溶液に溶解し、室温で 6 時間放置した。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロフォルム/酢酸エチル = 3/2) にて精製し、ジアステレオマー混合物として化合物 196 (16.6 mg, 20%) を得た。

FAB-MS (m/z): 348 ( $M^+ + 1$ )

【0274】

参考例 187 (化合物 197)

工程 1: 参考例 1 の工程 1 と同様にして、4-アセトキシ-1-インダノン (2.51 g, 13.2 mmol) およびチオセミカルバジド塩酸塩 (1.85 g, 14.5 mmol) から、4-アセトキシ-1-インダノン = チオセミカルバゾン (2.78 g, 80%) を得た。

工程 2: 参考例 11 と同様にして、上記で得られた 4-アセトキシ-1-インダノン = チオセミカルバゾン (364.5 mg, 1.38 mmol)、無水酢酸 (123  $\mu$ L, 1.38 mmol) およびピリジン (112  $\mu$ L, 1.38 mmol) から、化合物 197 (193.9 mg, 39%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.18 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.76-2.86 (m, 1H), 3.09-3.30 (m, 2H), 4.17 (br s, 2H), 6.99 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.31 (m, 2H)

【0275】

参考例 188 (化合物 198)

参考例 15 と同様にして、参考例 187 で得られた化合物 197 (108.8 mg, 0.356 mmol)、ピリジン (346  $\mu$ L, 4.28 mmol) およびピバロイルクロリド (439  $\mu$ L, 3.56 mmol) から、化合物 198 (136 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.79-2.92 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 2H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 8.08 (br s, 1H)

## 【0276】

参考例 189 (化合物 199)

参考例 186 と同様にして、参考例 188 で得られた化合物 198 (83.1 mg, 0.214 mmol) および 10% アンモニアのメタノール (4.2 mL) 溶液から、化合物 199 (70.0 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 2.58–2.67 (m, 1H), 2.81–2.91 (m, 1H), 3.07–3.27 (m, 2H), 5.25 (br s, 1H), 6.62 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H)

## 【0277】

## 【発明の効果】

本発明により、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する Eg5 阻害剤が提供される。

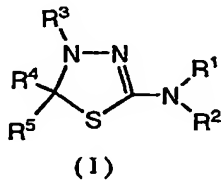
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するEg5阻害剤を提供する。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】



(式中、 $R^1$ および $R^4$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル等を表し、 $R^5$ は置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリール等を表し、 $R^2$ は $-C(=W)R^6$ 等を表し、 $R^3$ は水素原子または $-C(=W^A)R^6A$ 等を表す) で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するEg5阻害剤を提供する。

【選択図】 なし。

特願 2 0 0 3 - 1 1 4 0 7 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 1 0 2 9 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号

氏 名

協和醗酵工業株式会社

特願 2003-114071

出願人履歴情報

識別番号

[000005201]

1. 変更年月日

1990年 8月14日

[変更理由]

新規登録

住 所

神奈川県南足柄市中沼210番地

氏 名

富士写真フイルム株式会社